

## PATENT COOPERATION TREATY

## PCT

## NOTIFICATION RELATING TO PRIORITY CLAIM

(PCT Rules 26bis.1 and 26bis.2 and  
Administrative Instructions, Sections 402 and 409)

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

MERCK PATENT GMBH  
64271 Darmstadt  
ALLEMAGNE

Date of mailing (day-month-year)

12 December 2000 (12.12.00)

Applicant's or agent's file reference

0099353-sck.I

## IMPORTANT NOTIFICATION

International application No.

PCT/EP00/08838

International filing date (day-month-year)

11 September 2000 (11.09.00)

Applicant

MERCK PATENT GMBH et al

The applicant is hereby **notified** of the following in respect of the priority claim(s) made in the international application.

1. ☒ **Correction of priority claim.** In accordance with the applicant's notice received on: 16 November 2000 (16.11.00), the following priority claim has been corrected to read as follows:

US 30 September 1999 (30.09.99) 60/157,197

- ☐ even though the indication of the number of the earlier application is missing.  
☐ even though the following indication in the priority claim is not the same as the corresponding indication appearing in the priority document:

2. ☐ **Addition of priority claim.** In accordance with the applicant's notice received on: , the following priority claim has been added:

- ☐ even though the indication of the number of the earlier application is missing.  
☐ even though the following indication in the priority claim is not the same as the corresponding indication appearing in the priority document:

3. ☐ As a result of the correction and/or addition of (a) priority claim(s) under items 1 and/or 2, the (earliest) priority date is:

4. ☐ **Priority claim considered not to have been made.**

- ☐ The applicant failed to respond to the Invitation under Rule 26bis.2(a) (Form PCT/IB 316) within the prescribed time limit.  
☐ The applicant's notice was received after the expiration of the prescribed time limit under Rule 26bis.1(a).  
☐ The applicant's notice failed to correct the priority claim so as to comply with the requirements of Rule 4.10.

The applicant may, before the technical preparations for international publication have been completed and subject to the payment of a fee, request the International Bureau to publish, together with the international application, information concerning the priority claim. See Rule 26bis.2(c) and the PCT Applicant's Guide, Volume I, Annex B2(II).

5. ☐ in case where **multiple priorities** have been claimed, the above item(s) relate to the following priority claim(s)

6. A copy of this notification has been sent to the receiving Office and

- ☒ to the International Searching Authority (where the international search report has not yet been issued).  
☒ the designated Offices (which have already been notified of the receipt of the record copy)

The International Bureau of WIPO  
34, chemin des Colombettes  
1211 Geneva 20, Switzerland

Authorized officer

Céline Faust

Facsimile No. (41-22) 740.14.35

Telephone No. (41-22) 338.83.38



## PATENT COOPERATION TREATY

PCT

## NOTIFICATION OF ELECTION

(PCT Rule 61.2)

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

Commissioner  
 US Department of Commerce  
 United States Patent and Trademark  
 Office, PCT  
 2011 South Clark Place Room  
 CP2/5C24  
 Arlington, VA 22202  
 ETATS-UNIS D'AMERIQUE  
 in its capacity as elected Office

Date of mailing (day/month/year) 28 June 2001 (28.06.01)	
International application No. PCT/EP00/08838	Applicant's or agent's file reference 0099353-sckl
International filing date (day/month/year) 11 September 2000 (11.09.00)	Priority date (day month year) 30 September 1999 (30.09.99)
Applicant ARLT, Michael et al	

1. The designated Office is hereby notified of its election made:

☒ in the demand filed with the International Preliminary Examining Authority on:  
 03 April 2001 (03.04.01)

☐ in a notice effecting later election filed with the International Bureau on:  
 \_\_\_\_\_

2. The election ☒ was  
☐ was not

made before the expiration of 19 months from the priority date or, where Rule 32 applies, within the time limit under Rule 32.2(b).

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland	Authorized officer Nestor Santesso
Facsimile No.: (41-22) 740.14.35	Telephone No. (41-22) 338.83.38



VERTR. ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT  
AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS

# PCT

## INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

(Artikel 18 sowie Regeln 43 und 44 PCT)

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts <b>0099353-sck1</b>	<b>WEITERES VORGEHEN</b> siehe Mitteilung über die Übermittlung des internationalen Recherchenberichts (Formblatt PCT/ISA/220) sowie, soweit zutreffend, nachstehender Punkt 5
Internationales Aktenzeichen <b>PCT/EP 00/08838</b>	internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr) <b>11/09/2000</b>
(Frühestes) Prioritätsdatum (Tag/Monat/Jahr) <b>30/09/1999</b>	
Anmelder <b>MERCK PATENT GMBH</b>	

Dieser internationale Recherchenbericht wurde von der Internationalen Recherchenbehörde erstellt und wird dem Anmelder gemäß Artikel 18 übermittelt. Eine Kopie wird dem Internationalen Büro übermittelt.

Dieser internationale Recherchenbericht umfaßt insgesamt 3 Blätter.

☒ Darüber hinaus liegt ihm jeweils eine Kopie der in diesem Bericht genannten Unterlagen zum Stand der Technik bei.

### 1. Grundlage des Berichts

a. Hinsichtlich der **Sprache** ist die internationale Recherche auf der Grundlage der internationalen Anmeldung in der Sprache durchgeführt worden, in der sie eingereicht wurde, sofern unter diesem Punkt nichts anderes angegeben ist.

☐ Die internationale Recherche ist auf der Grundlage einer bei der Behörde eingereichten Übersetzung der internationalen Anmeldung (Regel 23.1 b) durchgeführt worden.

b. Hinsichtlich der in der internationalen Anmeldung offenbarten **Nucleotid- und/oder Aminosäuresequenz** ist die internationale Recherche auf der Grundlage des Sequenzprotokolls durchgeführt worden, das

☐ in der internationalen Anmeldung in schriftlicher Form enthalten ist.

☐ zusammen mit der internationalen Anmeldung in computerisierter Form eingereicht worden ist.

☐ bei der Behörde nachträglich in schriftlicher Form eingereicht worden ist.

☐ bei der Behörde nachträglich in computerisierter Form eingereicht worden ist.

☐ Die Erklärung, daß das nachträglich eingereichte schriftliche Sequenzprotokoll nicht über den Offenbarungsgehalt der internationalen Anmeldung im Anmeldezeitpunkt hinausgeht, wurde vorgelegt.

☐ Die Erklärung, daß die in computerisierter Form erteilten Informationen dem schriftlichen Sequenzprotokoll entsprechen, wurde vorgelegt.

2. ☐ Bestimmte Ansprüche haben sich als nicht recherchierbar erwiesen (siehe Feld IV).

3. ☐ Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung (siehe Feld III).

### 4. Hinsichtlich der Bezeichnung der Erfindung

☒ wird der vom Anmelder eingereichte Wortlaut genehmigt.

☐ wurde der Wortlaut von der Behörde wie folgt festgesetzt:

### 5. Hinsichtlich der Zusammenfassung

☒ wird der vom Anmelder eingereichte Wortlaut genehmigt.

☐ wurde der Wortlaut nach Regel 38.2b) in der in Feld III angegebenen Fassung von der Behörde festgesetzt. Der Anmelder kann der Behörde innerhalb eines Monats nach dem Datum der Absendung dieses internationalen Recherchenberichts eine Stellungnahme vorlegen.

6. Folgende Abbildung der **Zeichnungen** ist mit der Zusammenfassung zu veröffentlichen: Abb. Nr. \_\_\_\_\_

☐ wie vom Anmelder vorgeschlagen

☐ keine der Abb.

☐ weil der Anmelder selbst keine Abbildung vorgeschlagen hat.

☐ weil diese Abbildung die Erfindung besser kennzeichnet.



A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES  
 IPK 7 C07D209/08 C07D405/04 C07D209/42 C07D209/20 C07F7/22  
 C07D209/14 C07B61/00

Nach der internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

## B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole):

IPK 7 C07F C07D C07B

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe):

EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data

## C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
P, X	KRAXNER, JOHANNES ET AL: "Traceless linking of indoles. General methodology and application to solid phase supported Mannich and Stille reactions" SYNLETT (2000), (1), 125-127 . XP002171484 Gleichungen 2.3.4 Beispiele 2A-2E --- -/--	1-6

☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen:

\*A\* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik lehnt, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

\*E\* älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

\*I\* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

\*O\* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung oder andere Maßnahmen bezieht

\*P\* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

\*\*\* Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

\*X\* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

\*Y\* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann nahelegend ist

\*Z\* Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

9. Juli 2001

Abschließdatum des internationalen Recherchenberichts

24/07/2001

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde  
 Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2  
 NL - 2280 HV Rijswijk  
 Tel. (+31 - 70) 340 2040, Tx. 31 651 epo nl  
 Fax. (+31 - 70) 340 3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Seitner, I





## C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Beitr. Anspruch Nr.
A	SMITH A L ET AL: "Traceless Solid Phase Synthesis of 2,3-Disubstituted Indoles" TETRAHEDRON LETTERS,NL,ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS, AMSTERDAM. Bd. 39, Nr. 45, 5. November 1998 (1998-11-05), Seiten 8317-8320, XP004139405 ISSN: 0040-4039 in der Anmeldung erwähnt Beispiele 7A-7F	1-5
A	--- C C LEZNOFF AND J Y WONG: "The Use of Polymer Supports in Organic Synthesis. III: Selective Chemical Reactions on One Aldehyde Group of Symmetrical Dialdehydes" CANADIAN JOURNAL OF CHEMISTRY - JOURNAL CANADIEN DE CHIMIE,XX,XX. Bd. 51, 1973, Seiten 3756-3764, XP002080845 ISSN: 0008-4042 Schemata 1.2 Beispiele 6,7	1-5
A	--- EP 0 801 083 A (PFIZER) 15. Oktober 1997 (1997-10-15) Ansprüche 1.2 -----	1-6



# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 00/08838

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
EP 0801083 A	15-10-1997	CA 2201804 A JP 10067724 A	08-10-1997 10-03-1998
<hr/>			



# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 00/08838

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07D209/G8 C07D405/04 C07D209/42 C07D209/20 C07F7/22  
C07D209/14 C07B61/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07F C07D C07B

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P, X	KRAXNER, JOHANNES ET AL: "Traceless linking of indoles. General methodology and application to solid phase supported Mannich and Stille reactions" SYNLETT (2000), (1), 125-127 , XP002171484 Gleichungen 2.3,4 examples 2A-2E --- -/--	1-6

☒ Further documents are listed in the continuation of box C

☒ Patent family members are listed in annex

### \* Special categories of cited documents

- \*A\* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- \*E\* earlier document but published on or after the international filing date
- \*L\* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- \*O\* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- \*P\* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- \*I\* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- \*X\* document of particular relevance, the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- \*Y\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- \*G\* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

9 July 2001

Date of mailing of the international search report

24/07/2001

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P B 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel (+31-70) 340-2040, Tx 31 651 epo nl  
Fax (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Seitner, I

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.

PCT/EP 00/08838

## C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document with indication where appropriate of the relevant passages	Relevant to claim No
A	SMITH A L ET AL: "Traceless Solid Phase Synthesis of 2,3-Disubstituted Indoles" TETRAHEDRON LETTERS.NL.ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS. AMSTERDAM. vol. 39. no. 45. 5 November 1998 (1998-11-05). pages 8317-8320. XP004139405 ISSN: 0040-4039 cited in the application examples 7A-7F ---	1-5
A	C C LEZNOFF AND J Y WONG: "The Use of Polymer Supports in Organic Synthesis. III: Selective Chemical Reactions on One Aldehyde Group of Symmetrical Dialdehydes" CANADIAN JOURNAL OF CHEMISTRY - JOURNAL CANADIEN DE CHIMIE.XX.XX. vol. 51. 1973. pages 3756-3764. XP002080845 ISSN: 0008-4042 Schemata 1,2 examples 6,7 ---	1-5
A	EP 0 801 083 A (PFIZER) 15 October 1997 (1997-10-15) claims 1,2 -----	1-6

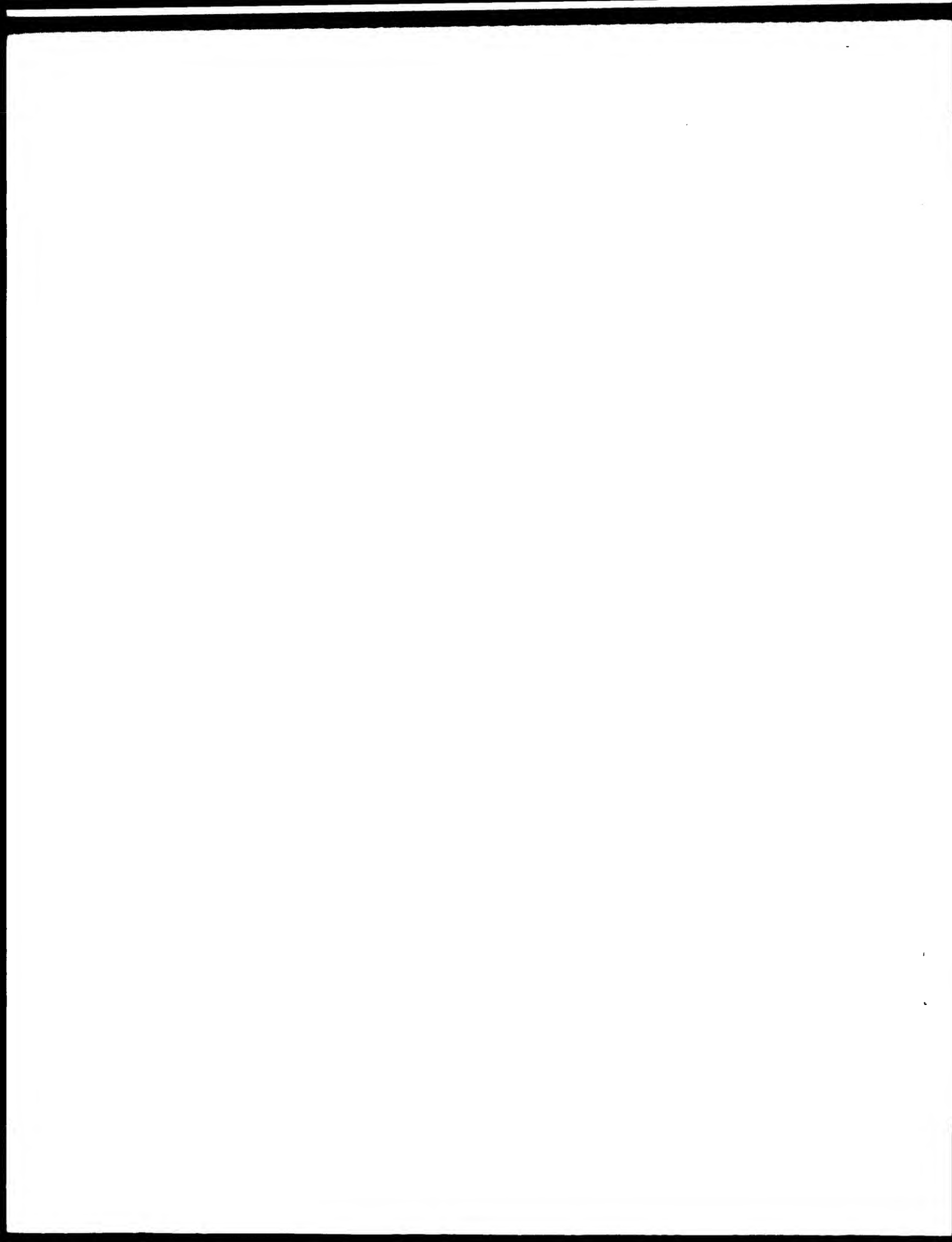
# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 00/08838

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0801083 A	15-10-1997	CA 2201804 A JP 10067724 A	08-10-1997 10-03-1998
-----			





# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 00/08838

## A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 7 C07D209/03 C07D405/04 C07D209/42 C07D209/20 C07F7/22  
C07D209/14 C07B61/00

Nach der internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

## B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 C07F C07D C07B

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data

## C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
P, X	KRAXNER, JOHANNES ET AL: "Traceless linking of indoles. General methodology and application to solid phase supported Mannich and Stille reactions" SYNLETT (2000), (1), 125-127, XP002171484 Gleichungen 2.3.4 Beispiele 2A-2E --- -/--	1-6



Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen



Siehe Anhang Patentfamilie

Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen

\*A\* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

\*E\* älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

\*L\* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

\*O\* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

\*P\* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

\*T\* Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

\*X\* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden

\*Y\* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann nahelegend ist

\*G\* Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

9. Juli 2001

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

24/07/2001

Name und Postanschrift der internationalen Recherchenbehörde  
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl.  
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Seitner, I

## C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie	Bezeichnung der Veröffentlichung, so weit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	<p>SMITH A L ET AL: "Traceless Solid Phase Synthesis of 2,3-Disubstituted Indoles" TETRAHEDRON LETTERS.NL.ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS. AMSTERDAM. Bd. 39. Nr. 45, 5. November 1998 (1998-11-05). Seiten 8317-8320. XP004139405 ISSN: 0040-4039 in der Anmeldung erwähnt Beispiele 7A-7F</p> <p>---</p>	1-5
A	<p>C C LEZNOFF AND J Y WONG: "The Use of Polymer Supports in Organic Synthesis. III: Selective Chemical Reactions on One Aldehyde Group of Symmetrical Dialdehydes" CANADIAN JOURNAL OF CHEMISTRY - JOURNAL CANADIEN DE CHIMIE.XX.XX, Bd. 51. 1973. Seiten 3756-3764. XP002080845 ISSN: 0008-4042 Schemata 1.2 Beispiele 6.7</p> <p>---</p>	1-5
A	<p>EP 0 801 083 A (PFIZER) 15. Oktober 1997 (1997-10-15) Ansprüche 1.2</p> <p>-----</p>	1-6

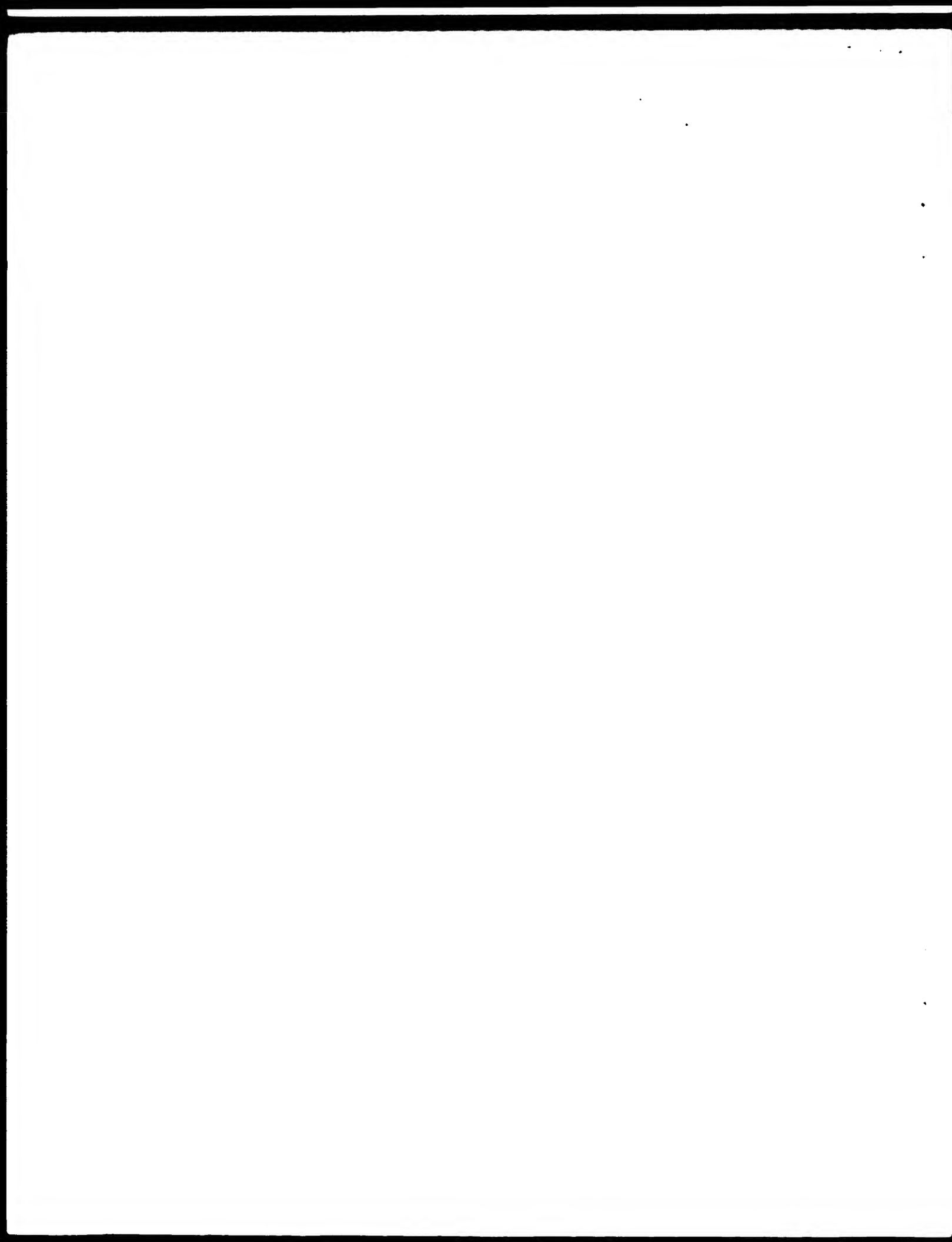
# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 00/08838

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
EP 0801083 A	15-10-1997	CA 2201804 A	08-10-1997
		JP 10067724 A	10-03-1998
-----			



10909922A  
5610

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES  
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum  
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum  
5. April 2001 (05.04.2001)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer  
**WO 01/23353 A3**

(51) Internationale Patentklassifikation: **C07D 209/08**,  
405/04, 209/42, 209/20, C07F 7/22, C07D 209/14, C07B  
61/00

[DE/DE]: Friedrich-Ebert-Strasse 73, D-64342 Seeheim  
(DE), **GMEINER, Peter** [DE/DE]: Sebalder Forstweg 24,  
91054 Buckenhof (DE), **KRAXNER, Johannes** [DE/DE]:  
Palmsanlage 4a, 91054 Erlangen (DE).

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP00/08838

(74) Gemeinsamer Vertreter: **MERCK PATENT GMBH**,  
64271 Darmstadt (DE).

(22) Internationales Anmeldedatum:  
11. September 2000 (11.09.2000)

(81) Bestimmungsstaaten (national): CA, JP, US.

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(84) Bestimmungsstaaten (regional): europäisches Patent (AT,  
BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC,  
NL, PT, SE).

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:  
60/157.197 30. September 1999 (30.09.1999) US  
199 55 087.5 17. November 1999 (17.11.1999) DE

Veröffentlicht:  
mit internationalem Recherchenbericht

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von  
US): **MERCK PATENT GMBH** [DE/DE]: Frankfurter  
Strasse 250, 64293 Darmstadt (DE).

(88) Veröffentlichungsdatum des internationalen  
Recherchenberichts: 2. Mai 2002

(72) Erfinder: und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): **ARLT, Michael**

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen  
Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on  
Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe  
der PCT-Gazette verwiesen

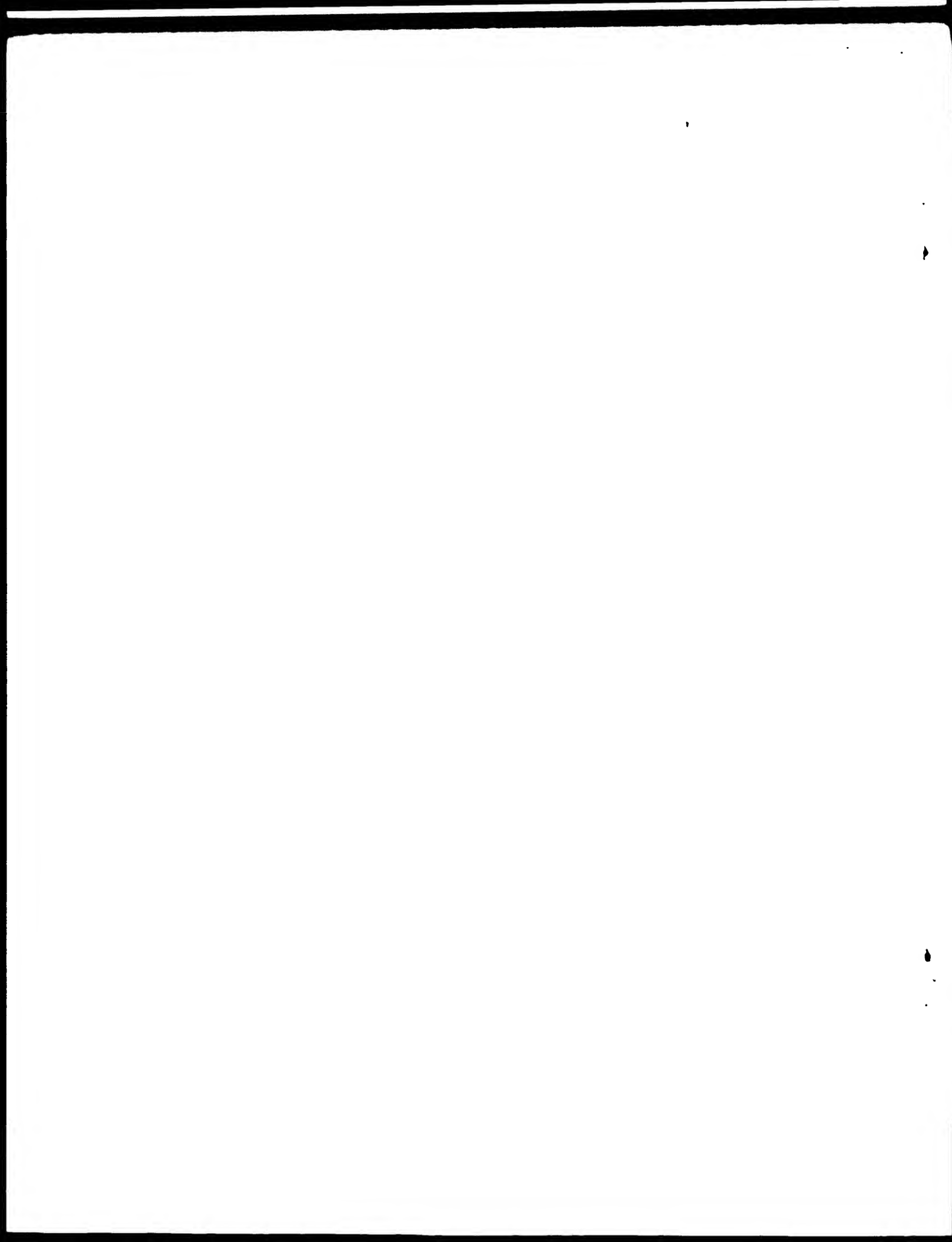
(54) Title: METHOD FOR PRODUCING INDOLE DERIVATIVES ON A SOLID PHASE

(54) Bezeichnung: VERFAHREN ZUR HERSTELLUNG VON INDOLDERIVATEN AN FESTER PHASE

(57) Abstract: The invention relates to a method for producing indole derivatives on a solid phase. Binding to the solid phase is carried out on indole nitrogen by means of a transacetalisation of dialkoxymethyl-protected indoles with a solid phase that carries vicinal diol groups. After synthetic chemistry on the solid phase, the functionalised indole derivative is separated from the solid phase in a traceless manner.

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von Indol-Derivaten an fester Phase, wobei die Anbindung an die feste Phase am Indol-Stickstoff durch Transacetalisierung von dialkoxymethylgeschützten Indolen mit einer festen Phase erfolgt, die vicinale Diolgruppen trägt und nach Synthesechemie an der festen Phase, das funktionalisierte Indol-Derivat "spurlos" von der festen Phase gespalten wird.

WO 01/23353 A3



10/089221  
**Translation**  
 5010

PATENT COOPERATION TREATY

**PCT**

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

4

Applicant's or agent's file reference 0099353-scnk	<b>FOR FURTHER ACTION</b> See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)	
International application No. PCT/EP00/08838	International filing date (day/month/year) 11 September 2000 (11.09.00)	Priority date (day/month/year) 30 September 1999 (30.09.99)
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC C07D 209/08		
Applicant MERCK PATENT GMBH		

- This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.
- This REPORT consists of a total of 4 sheets, including this cover sheet.  
  
☐ This report is also accompanied by ANNEXES, i.e., sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT).  
  
 These annexes consist of a total of \_\_\_\_\_ sheets.
- This report contains indications relating to the following items:
  - ☒ Basis of the report
  - ☐ Priority
  - ☐ Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
  - ☐ Lack of unity of invention
  - ☒ Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
  - ☐ Certain documents cited
  - ☐ Certain defects in the international application
  - ☐ Certain observations on the international application

Date of submission of the demand 03 April 2001 (03.04.01)	Date of completion of this report 23 August 2001 (23.08.2001)
Name and mailing address of the IPEA/EP	Authorized officer
Facsimile No.	Telephone No.





## INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/EP00/08838

## I. Basis of the report

1. With regard to the **elements** of the international application:\*

- ☐ the international application as originally filed
- ☒ the description:  
pages \_\_\_\_\_ 1-35 \_\_\_\_\_, as originally filed  
pages \_\_\_\_\_, filed with the demand  
pages \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_
- ☒ the claims:  
pages \_\_\_\_\_ 1-6 \_\_\_\_\_, as originally filed  
pages \_\_\_\_\_, as amended (together with any statement under Article 19  
pages \_\_\_\_\_, filed with the demand  
pages \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_
- ☐ the drawings:  
pages \_\_\_\_\_, as originally filed  
pages \_\_\_\_\_, filed with the demand  
pages \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_
- ☐ the sequence listing part of the description:  
pages \_\_\_\_\_, as originally filed  
pages \_\_\_\_\_, filed with the demand  
pages \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_

2. With regard to the **language**, all the elements marked above were available or furnished to this Authority in the language in which the international application was filed, unless otherwise indicated under this item.  
These elements were available or furnished to this Authority in the following language \_\_\_\_\_ which is:

- ☐ the language of a translation furnished for the purposes of international search (under Rule 23.1(b)).
- ☐ the language of publication of the international application (under Rule 48.3(b)).
- ☐ the language of the translation furnished for the purposes of international preliminary examination (under Rule 55.2 and/or 55.3).

3. With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application, the international preliminary examination was carried out on the basis of the sequence listing:

- ☐ contained in the international application in written form.
- ☐ filed together with the international application in computer readable form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in written form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in computer readable form.
- ☐ The statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished.
- ☐ The statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished.

4. ☐ The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☐ the description, pages \_\_\_\_\_
- ☐ the claims, Nos. \_\_\_\_\_
- ☐ the drawings, sheets/fig \_\_\_\_\_

5. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).\*\*

\* Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report since they do not contain amendments (Rule 70.16 and 70.17).

\*\* Any replacement sheet containing such amendments must be referred to under item 1 and annexed to this report.



# INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.  
PCT/EP 00/08838

## V. Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement			
Novelty (N)	Claims	1-6	YES
	Claims		NO
Inventive step (IS)	Claims	1-6	YES
	Claims		NO
Industrial applicability (IA)	Claims	1-6	YES
	Claims		NO

### 2. Citations and explanations

1. Reference is made to the following documents:

D1: Tetrahedron Lett., Vol. 39, No. 45, 1998, pages 8317-8320

D2: Can. J. Chem., Vol. 51, 1973, pages 3756-3764

D3: EP-A-0 801 083.

2. The subject matter of the present application is novel over the above citations (PCT Article 33(2)):

D1 and D3 disclose indole molecules bonded to polymer carriers which differ from the present compounds in the linkers.

D2 does not describe indole compounds.

3. Inventive step (PCT Article 33(3))

The problem addressed by the present application is that of providing an alternative method for producing indole derivatives on the solid phase which uses the principle of "traceless" division



INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/EP 00/08838

(see the description, page 2, lines 10-13).

Document D1, which is considered the closest prior art, discloses a method such as this. However, the cited prior art contains no prompting as to replacing the THP linker from D1 with the present acetal linker, especially since in D2 the acetal linker is not separated off in a "traceless" manner. The present method can therefore be considered inventive. The intermediate products claimed in Claim 6 are likewise considered inventive, since the inventive method enables them to be provided.



# VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS

REC'D 27 AUG 2001

WIPO

PCT

## PCT

### INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT

(Artikel 36 und Regel 70 PCT)


Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts 0099353-scnk	<b>WEITERES VORGEHEN</b> siehe Mitteilung über die Übersendung des internationalen vorläufigen Prüfungsberichts (Formblatt PCT/IPEA/416)	
Internationales Aktenzeichen PCT/EP00/08838	Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr) 11/09/2000	Prioritätsdatum (Tag/Monat/Tag) 30/09/1999
Internationale Patentklassifikation (IPK) oder nationale Klassifikation und IPK C07D209/08		
Anmelder MERCK PATENT GMBH et al		

- Dieser internationale vorläufige Prüfungsbericht wurde von der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde erstellt und wird dem Anmelder gemäß Artikel 36 übermittelt.
- Dieser BERICHT umfaßt insgesamt 4 Blätter einschließlich dieses Deckblatts.
  - ☐ Außerdem liegen dem Bericht ANLAGEN bei; dabei handelt es sich um Blätter mit Beschreibungen, Ansprüchen und/oder Zeichnungen, die geändert wurden und diesem Bericht zugrunde liegen, und/oder Blätter mit vor dieser Behörde vorgenommenen Berichtigungen (siehe Regel 70.16 und Abschnitt 607 der Verwaltungsrichtlinien zum PCT).

Diese Anlagen umfassen insgesamt Blätter.

- Dieser Bericht enthält Angaben zu folgenden Punkten:

- I ☒ Grundlage des Berichts
- II ☐ Priorität
- III ☐ Keine Erstellung eines Gutachtens über Neuheit, erfinderische Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit
- IV ☐ Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung
- V ☒ Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung
- VI ☐ Bestimmte angeführte Unterlagen
- VII ☐ Bestimmte Mängel der internationalen Anmeldung
- VIII ☐ Bestimmte Bemerkungen zur internationalen Anmeldung

Datum der Einreichung des Antrags 03/04/2001	Datum der Fertigstellung dieses Berichts 23.08.2001
Name und Postanschrift der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde:  Europäisches Patentamt D-80298 München Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465	Bevollmächtigter Bediensteter  Seymour, L  Tel. Nr. +49 89 2399 8694







I. Grundlage des Berichts

1. Hinsichtlich der **Bestandteile** der internationalen Anmeldung (*Ersatzblätter, die dem Anmeldeamt auf eine Aufforderung nach Artikel 14 hin vorgelegt wurden, gelten im Rahmen dieses Berichts als "ursprünglich eingereicht" und sind ihm nicht beigelegt, weil sie keine Änderungen enthalten (Regeln 70.16 und 70.17)*):  
**Beschreibung, Seiten:**

1-35                      ursprüngliche Fassung

**Patentansprüche, Nr.:**

1-6                      ursprüngliche Fassung

2. Hinsichtlich der **Sprache**: Alle vorstehend genannten Bestandteile standen der Behörde in der Sprache, in der die internationale Anmeldung eingereicht worden ist, zur Verfügung oder wurden in dieser eingereicht, sofern unter diesem Punkt nichts anderes angegeben ist.

Die Bestandteile standen der Behörde in der Sprache: zur Verfügung bzw. wurden in dieser Sprache eingereicht; dabei handelt es sich um

- ☐ die Sprache der Übersetzung, die für die Zwecke der internationalen Recherche eingereicht worden ist (nach Regel 23.1(b)).
- ☐ die Veröffentlichungssprache der internationalen Anmeldung (nach Regel 48.3(b)).
- ☐ die Sprache der Übersetzung, die für die Zwecke der internationalen vorläufigen Prüfung eingereicht worden ist (nach Regel 55.2 und/oder 55.3).

3. Hinsichtlich der in der internationalen Anmeldung offenbarten **Nucleotid- und/oder Aminosäuresequenz** ist die internationale vorläufige Prüfung auf der Grundlage des Sequenzprotokolls durchgeführt worden, das:

- ☐ in der internationalen Anmeldung in schriftlicher Form enthalten ist.
- ☐ zusammen mit der internationalen Anmeldung in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.
- ☐ bei der Behörde nachträglich in schriftlicher Form eingereicht worden ist.
- ☐ bei der Behörde nachträglich in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.
- ☐ Die Erklärung, daß das nachträglich eingereichte schriftliche Sequenzprotokoll nicht über den Offenbarungsgehalt der internationalen Anmeldung im Anmeldezeitpunkt hinausgeht, wurde vorgelegt.
- ☐ Die Erklärung, daß die in computerlesbarer Form erfassten Informationen dem schriftlichen Sequenzprotokoll entsprechen, wurde vorgelegt.

4. Aufgrund der Änderungen sind folgende Unterlagen fortgefallen:

- ☐ Beschreibung,              Seiten:
- ☐ Ansprüche,                Nr.:
- ☐ Zeichnungen,              Blatt:



# INTERNATIONALER VORLAUFIGER PRÜFUNGSBERICHT

Internationales Aktenzeichen PCT/EP00/08838

5. ☐ Dieser Bericht ist ohne Berücksichtigung (von einigen) der Änderungen erstellt worden, da diese aus den angegebenen Gründen nach Auffassung der Behörde über den Offenbarungsgehalt in der ursprünglich eingereichten Fassung hinausgehen (Regel 70.2(c)).

*(Auf Ersatzblätter, die solche Änderungen enthalten, ist unter Punkt 1 hinzuweisen; sie sind diesem Bericht beizufügen).*

6. Etwaige zusätzliche Bemerkungen:

## V. Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung

### 1. Feststellung

Neuheit (N)	Ja: Ansprüche	1-6
	Nein: Ansprüche	
Erfinderische Tätigkeit (ET)	Ja: Ansprüche	1-6
	Nein: Ansprüche	
Gewerbliche Anwendbarkeit (GA)	Ja: Ansprüche	1-6
	Nein: Ansprüche	

### 2. Unterlagen und Erklärungen siehe Beiblatt



**Zu Punkt V**

1. Es wird auf die folgenden Dokumente verwiesen:

D1: Tetrahedron Lett., Bd. 39, Nr. 45, 1998, Seiten 8317-8320

D2: Can. J. Chem., Bd. 51, 1973, Seiten 3756-3764

D3: EP-A-0 801 083

2. Gegenüber den obigen Entgegenhaltungen ist der Gegenstand der vorliegenden Anmeldung neu im Sinne von Artikel 33(2) PCT:

D1 und D3 offenbaren an Polymerträger gebundene Indolmoleküle, die sich durch den Linker von den vorliegenden Verbindungen unterscheiden.

D2 beschreibt keine Indolverbindungen.

3. Erfinderische Tätigkeit (Artikel 33(3) PCT)

Die mit vorliegender Anmeldung zu lösende Aufgabe liegt in der Bereitstellung eines alternativen Verfahrens zur Herstellung von Indol-Derivaten an fester Phase, welches das Prinzip der "spurlosen" Abspaltung nutzt (siehe Beschreibung, S. 2, Z. 10 - 13).

Dokument D1, das als nächstliegender Stand der Technik angesehen wird, offenbart ein solches Verfahren. Es kann aber kein Anreiz im zitierten Stand der Technik gefunden werden, den THP-Linker aus D1 durch den vorliegenden Acetal-Linker zu ersetzen, besonders da in D2 der Acetal-Linker nicht "spurlos" abgespalten wird. Das vorliegende Verfahren kann daher als erfinderisch betrachtet werden. Die im Anspruch 6 beanspruchten Zwischenprodukte sind ebenfalls als erfinderisch zu betrachten, da ihre Bereitstellung das erfinderische Gesamtverfahren ermöglichen.



## Verfahren zur Herstellung von Indolderivaten an fester Phase

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von Indol-Derivaten an fester Phase, wobei die Anbindung an die feste Phase am Indol-Stickstoff durch Transacetalisierung von dialkoxymethylgeschützten Indolen mit einer festen Phase erfolgt, die vicinale Diolgruppen trägt und nach Synthesechemie an der festen Phase, das funktionalisierte Indol-Derivat "spurlos" von der festen Phase gespalten wird.

Die Festphasensynthese ist mittlerweile eine etablierte Methode in der pharmazeutischen Industrie, zum einen zur Herstellung von Verbindungsbibliotheken im Sinn der kombinatorischen Synthese, zum anderen in der hochautomatisierten Parallelsynthese von Einzelsubstanzen. Es werden dabei Verbindungen mit hoher struktureller Diversität erhalten, die in Testsystemen einem Massenscreening unterzogen werden können. Das Auffinden von Wirkstoffleitstrukturen bzw. Pflanzenschutz- oder Pharmawirkstoffen läßt sich durch dieses Vorgehen beträchtlich verkürzen. Bei der Festphasensynthese von chemischen Verbindungen sind die aufzubauenden Moleküle während der Synthese über einen Linker an einen polymeren Träger gebunden.

Im Umfeld dieser Festphasensynthesen besteht ein Bedarf an Synthesestrategien für Indol-Derivate, da sich der Indolkern als eine wichtige Schlüsselstruktur bei einer Vielzahl von biologisch aktiven Verbindungen herausgestellt hat (Lit.: Gribble, G. W. in Comprehensive Heterocyclic Chemistry II, Katritzky, A.R.; Rees, C.W., Scriven, E.F.V. Eds., Pergamon, 1996, Vol.2).

Insbesondere sind Festphasenmethoden von Interesse, bei denen keine funktionelle Gruppe (Funktionalität) der festen Phase am Produkt verbleibt, d.h. die Abspaltung von der festen Phase "spurlos" erfolgt.

Smith et al. haben erstmals den Indol-Stickstoff als Anbindungsstelle an die feste Phase genutzt (Lit.: Smith, A.L. et al, Tetrahedron Lett. 1998, 39, 8317). Durch Reaktion eines freien Indols mit Ellmanns THP resin (Lit. 5 Ellmann, J.A. et al, Tetrahedron Lett. 1994, 35, 9333-9336; Resin = Harz) wird eine Aminoabbindung zwischen 3,4-Dihydro-2H-pyran und dem Indol-Stickstoff geknüpft, die bei Zugabe von 10 % Trifluoressigsäure wieder zum freien Indol gespalten wird.

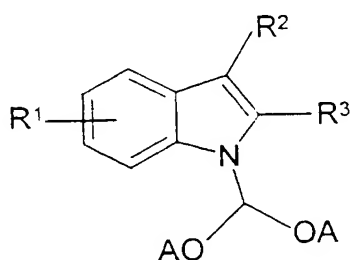
10 Der Erfindung lag nunmehr die Aufgabe zugrunde, ein neues einfaches Verfahren zur Herstellung von Indol-Derivaten an der festen Phase zur Verfügung zu stellen, welches das Prinzip der "spurlosen" Abspaltung nutzt.

15 Diese Aufgabe wird durch das erfindungsgemäße Verfahren gelöst.

Gegenstand der Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung von Indol-Derivaten an fester Phase, wobei die Anbindung an die feste Phase am Indol-Stickstoff durch Transacetalisierung von dialkoxymethylgeschützten 20 Indolen mit einer festen Phase erfolgt, die vicinale Diolgruppen trägt und nach Synthesechemie an der festen Phase, das funktionalisierte Indol-Derivat "spurlos" von der festen Phase gespalten wird.

Gegenstand der Erfindung ist weiterhin ein Verfahren zur Herstellung von 25 Indol-Derivaten an fester Phase, wobei die Anbindung an die vicinale Diolgruppen tragende feste Phase durch Transacetalisierung von dialkoxymethylgeschützten Indolen der Formel I





I

5

worin

R¹ H, A, Hal, OA, CF₃, OCF₃, CN, NA₂ oder NO₂,

R² H, A, -(CH₂)ₒ-Hal, OA, CF₃, OCF₃, CN, NO₂, COOA oder NA₂,

R³ H, A, -(CH₂)ₒ-Hal, OA, CF₃, OCF₃, CN, NA₂, NO₂ oder SnBu₃,

10

A Alkyl mit 1 bis 6 C-Atomen,

Bu Butyl,

o 0, 1, 2 oder 3

bedeutet, mit der Bedingung, daß mindestens ein Substituent R¹, R² oder

R³ nicht gleich H ist,

15

erfolgt.

Für alle Reste, die mehrfach auftreten, wie z.B. A gilt, daß deren Bedeutungen unabhängig voneinander sind.

20

Vor- und nachstehend haben die Reste bzw. Parameter R¹, R², R³, R⁴, A, Y, m und n sowie

(P)

die bei den Formeln I bis VII angegebenen Bedeutungen, falls nicht

25

ausdrücklich etwas anderes angegeben ist.

In den vor- und nachstehenden Formeln bedeutet A Alkyl, ist linear oder verzweigt, und hat 1 bis 6, vorzugsweise 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 C-Atome. A bedeutet vorzugsweise Methyl, Ethyl, Isopropyl, n-Propyl, n-Butyl, sek.-Butyl oder tert.-Butyl, ferner auch n-Pentyl, 1-, 2- oder 3-Methylbutyl, 1,1-,

30

1,2- oder 2,2-Dimethylpropyl. 1-Ethylpropyl oder n-Hexyl. Besonders bevorzugt ist A Methyl oder Ethyl.

5         $-(CH_2)_o$ -Hal bedeutet F, Cl, Br, I, Fluormethyl, Chlormethyl, Brommethyl, Iodmethyl, Fluorethyl, Chlorethyl, Bromethyl, Iodethyl, Fluorpropyl, Chlorpropyl, Brompropyl oder Iodpropyl. Insbesondere bedeutet  $-(CH_2)_c$ -Hal Chlormethyl.

10        Hal bedeutet bevorzugt F, Cl, Br oder I, besonders bevorzugt Chlor.

15         $R^1$  bedeutet H, A, Hal, OA,  $CF_3$ ,  $OCF_3$ , CN,  $NA_2$  oder  $NO_2$ , wobei A eine der zuvor angegebenen Bedeutungen hat.  $R^1$  kann in Position 4, 5, 6 oder 7 des Indolgerüsts stehen, insbesondere steht  $R^1$  in der 5- oder 6-Position. Besonders bevorzugt ist  $R^1$  H, CN oder  $NO_2$ . Ganz besonders bevorzugt ist  $R^1$  H, 5-CN, 6-CN oder 5- $NO_2$ .

20         $R^2$  bedeutet H, A,  $-(CH_2)_o$ -Hal, OA,  $CF_3$ ,  $OCF_3$ , CN,  $NO_2$ , COOH, COOA oder  $NA_2$ , wobei A und  $-(CH_2)_o$ -Hal eine der zuvor angegebenen Bedeutungen hat. Besonders bevorzugt ist  $R^2$  H oder COOA.

25        Die anschließende Synthesechemie an der festen Phase findet bevorzugt in 3-Position des Indol-Gerüsts, d.h. an  $R^2$ , oder in 2-Position des Indol-Gerüsts, d.h. an  $R^3$ , statt.

30         $R^2$  bedeutet daher nach erfolgter Synthesechemie ebenfalls  $-(CH_2)_n-NH_2$ ,  $-(CH_2)_n-NHA$ ,  $-(CH_2)_n-NA_2$ , Het oder  $-(CH_2)_n-Het-Ar$ . Besonders bevorzugt für  $R^2$  nach erfolgter Synthesechemie ist  $-(CH_2)_n-NA_2$  oder  $-(CH_2)_n-Het-Ar$ , wobei A eine der zuvor angegebenen Bedeutungen hat, n 0, 1 oder 2 ist und  $-(CH_2)_n-Het-Ar$  eine der nachstehend genannten bevorzugten oder ganz bevorzugten Bedeutungen hat. n ist besonders bevorzugt 1.

R<sup>3</sup> bedeutet H, A, -(CH<sub>2</sub>)<sub>0</sub>-Hal, OA, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, CN, NA<sub>2</sub>, NO<sub>2</sub> oder SnBu<sub>3</sub>, wobei A und Hal eine der zuvor angegebenen Bedeutungen hat und o 0, 1, 2 oder 3 sein kann. Besonders bevorzugt für R<sup>3</sup> ist H, Chlormethyl oder SnBu<sub>3</sub>.

5

R<sup>3</sup> bedeutet nach erfolgter Synthesechemie ebenfalls Ar, besonders bevorzugt durch CN substituiertes Phenyl, Het oder -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-Het-Ar, besonders bevorzugt 3,4-Dichlorphenylpiperazin-4-yl-methyl, Phenylpiperazin-4-yl-methyl oder 2-Chlorphenylpiperazin-4-yl-methyl.

- 10 Ar bedeutet unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch A, CN, OH, OA oder Hal substituiertes Phenyl. Ar ist daher vorzugsweise Phenyl, 2-, 3- oder 4-Methylphenyl, 2-, 3- oder 4-Ethylphenyl, 2-, 3- oder 4-Isopropylphenyl, 2-, 3- oder 4-Propylphenyl, 2-, 3- oder 4-tert.-Butylphenyl, 2-, 3- oder 4-Cyanophenyl, 2-, 3- oder 4-Hydroxyphenyl, 2-, 3- oder 4-Methoxyphenyl, 2-, 3- oder 4-Ethoxyphenyl, 2-, 3- oder 4-Isopropoxyphenyl, 2-, 3- oder 4-Fluorphenyl, 2-, 3- oder 4-Chlorphenyl oder 2-, 3- oder 4-Bromphenyl.

- 20 Het bedeutet einen ein- oder zweikernigen gesättigten, ungesättigten oder aromatischen Heterocyclus mit 1 bis 4 N-, O- und/oder S-Atomen, der unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach durch Hal, A, OH, OA, CF<sub>3</sub>, CN, oder NO<sub>2</sub> substituiert sein kann.
- Het ist vorzugsweise substituiertes oder unsubstituiertes 2- oder 3-Furyl, 2- oder 3-Thienyl, 2- oder 3-Pyrrolyl, 2-, 4- oder 5-Imidazolyl, 3-, 4- oder 5-Pyrazolyl, 2-, 4- oder 5-Oxazolyl, 3-, 4- oder 5-Isoxazolyl, 2-, 4- oder 5-Thiazolyl, 3-, 4- oder 5-Isotiazolyl, 2-, 3- oder 4-Pyridyl, 2-, 4-, 5- oder 6-Pyrimidinyl, weiterhin bevorzugt 1,2,3-Triazol-4- oder -5-yl, 1,2,4-Triazol-4- oder -5-yl, 5-Tetrazolyl, 1,2,3-Oxadiazol-4- oder -5-yl, 1,2,4-Oxadiazol-3- oder -5-yl, 1,3,4-Thiadiazol-2- oder -5-yl, 1,2,4-Thiadiazol-3- oder -5-yl,
- 30 1,2,3-Thiadiazol-4- oder -5-yl, 2-, 3-, 4-, 5- oder 6-2H-Thiopyranyl, 2-, 3-

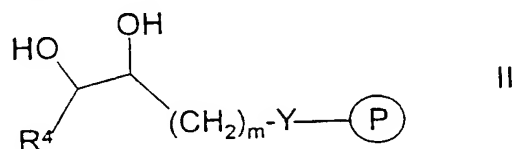
oder 4-4H-Thiopyranyl, 3- oder 4-Pyridazinyl, Pyrazinyl, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-  
oder 7-Benzofuryl, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- oder 7-Benzothienyl, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-  
oder 7-1H-Indolyl, 2-, 4- oder 5-Benzimidazolyl, 1-, 3-, 4-, 5-, 6- oder 7-  
Benzopyrazolyl, 2-, 4-, 5-, 6- oder 7-Benzoxazolyl, 3-, 4-, 5-, 6- oder 7-  
5 Benzisoxazolyl, 2-, 4-, 5-, 6- oder 7-Benzthiazolyl, 2-, 4-, 5-, 6- oder 7-  
Benzisothiazolyl, 4-, 5-, 6- oder 7-Benz-2,1,3-oxadiazolyl, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-,  
7- oder 8-Chinolinyl, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Isochinolinyl, 1-, 2-, 3- oder  
4-Carbazolyl, 1-, 2-, 3-, 4- oder 9-Acridinyl, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-  
Cinnolinyl, 2-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Chinazolinyl. Die heterocyclischen Reste  
10 können auch teilweise oder vollständig hydriert sein. Het kann also auch  
bedeuten 2,3-Dihydro-2-, -3-, -4- oder -5-furyl, 2,5-Dihydro-2-, -3-, -4- oder -  
5-furyl, Tetrahydro-2- oder -3-furyl, 1,3-Dioxolan-4-yl, Tetrahydro-2- oder -  
3-thienyl, 2,3-Dihydro-2-, -3-, -4- oder -5-pyrrolyl, 2,5-Dihydro-2-, -3-, -4-  
oder -5-pyrrolyl, 2- oder 3-Pyrrolidinyl, Tetrahydro-2- oder -3-pyrrolyl,  
15 Tetrahydro-2- oder 4-imidazolyl, 2,3-Dihydro-2-, -3-, -4-, -5-, -6- oder -7-1H-  
indolyl, 2,3-Dihydro-3-, -4- oder -5-pyrazolyl, Tetrahydro-3- oder -4-  
pyrazolyl, 1,4-Dihydro-2-, -3- oder -4-pyridyl, 1,2,3,4-Tetrahydro-2-, -3-, -4-,  
-5- oder -6-pyridyl, 1,2,3,6-Tetrahydro-2-, -3-, -4-, -5- oder -6-pyridyl, 2-, 3-  
oder 4-Piperidinyl, 1-, 2-, 3- oder 4-Azepanyl, 2-, 3- oder 4-Morpholinyl,  
20 Tetrahydro-2-, -3- oder -4-pyranyl, 1,4-Dioxanyl, 1,3-Dioxan-2-, -4- oder -5-  
yl, Hexahydro-3- oder -4-pyridazinyl, Hexahydro-2-, -4- oder -5-pyrimidinyl,  
2-, 3- oder 4- Piperazinyl, 1,2,3,4-Tetrahydro-2-, -3-, -4-, -5-, -6-, -7- oder -  
8-chinolinyl, 1,2,3,4-Tetrahydro-1-, -3-, -4-, -5-, -6-, -7- oder -8-isochinolinyl.  
Besonders bevorzugt ist Het Piperazin-4-yl.

25

In  $-(CH_2)_n$ -Het-Ar haben Het, Ar und n eine der zuvor angegebenen  
bevorzugten oder besonders bevorzugten Bedeutungen. Vorzugsweise ist  
 $-(CH_2)_n$ -Het in  $-(CH_2)_n$ -Het-Ar Piperazin-4-yl-methyl, Piperazin-4-yl-ethyl,  
Piperidin-4-yl-methyl oder Piperidin-4-yl-ethyl und Ar in  $-(CH_2)_n$ -Het-Ar ein  
30 unsubstituiertes oder ein durch A, CN, OH, OA oder Hal mono-, di- oder

trisubstituiertes Phenyl. Ganz besonders bevorzugt ist (3,4-Dichlorphenyl)piperazin-4-yl-methyl, Phenylpiperazin-4-yl-methyl und (2-Chlorphenyl)piperazin-4-yl-methyl für  $-(CH_2)_n$ -Het-Ar.

- 5 Geeignete vicinale Diolgruppen tragende feste Phasen sind beispielsweise feste Phasen der Formel II



10 worin

(P) eine feste Phase ohne endständige funktionelle Gruppe bedeutet,

- 15 R<sup>4</sup> H oder A,  
 A Alkyl mit 1 bis 6 C-Atomen,  
 m 1, 2, 3 oder 4 und  
 Y O, S, NH oder NA bedeutet.

20 R<sup>4</sup> bedeutet H oder A, wobei A eine der zuvor angegebenen Bedeutungen hat. Besonders bevorzugt ist R<sup>4</sup> = H.

Y bedeutet O, S, NH oder NA, wobei A eine der zuvor angegebenen Bedeutungen hat. Besonders bevorzugt ist Y = O.

25 m bedeutet 1, 2, 3 oder 4, besonders bevorzugt 1.

o bedeutet 0, 1, 2 oder 3, besonders bevorzugt 1 oder 2, ganz besonders bevorzugt 1.

30 Das Symbol



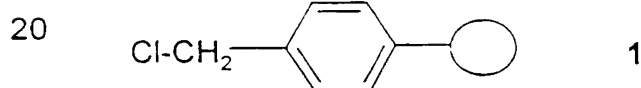
steht stellvertretend für das polymere Trägermaterial sowie für alle Atome der Ankergruppe einer festen Phase, bis auf die endständige funktionelle Gruppe. Die Ankergruppen einer festen Phase, auch Linker genannt, sind für die Anbindung der zu funktionalisierenden Verbindung an die feste Phase notwendig. Eine Zusammenfassung über Synthesen an fester Phase und den dazu einsetzbaren festen Phasen und/oder Linkern wird beispielsweise in Novabiochem - The Combinatorial Chemistry Catalog, March 99, Seiten S1-S72 gegeben.

- 10 Für das Merrifield-Harz (Merrifield resin), das chemisch als Chlormethylpolystyrol-divinylbenzol bezeichnet wird und dessen polymeres Trägermaterial Copolystyrol/1% Divinylbenzol ist, steht das Symbol



- 15 stellvertretend für Chlormethylpolystyrol-divinylbenzol ohne die funktionelle Chlor-Gruppe.

Merrifield resin (Lit. Novabiochem - The Combinatorial Chemistry Catalog, March 99, S. 10) kann ebenfalls in einer chemischen Formel 1 dargestellt werden



wobei



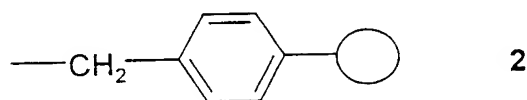
polymeres Trägermaterial bedeutet

- 25 und das polymere Trägermaterial Copolystyrol/1%Divinylbenzol ist.

Das Symbol (P)

- und damit der Ausdruck "stellvertretend für das polymere Trägermaterial sowie für alle Atome der Ankergruppe einer festen Phase, bis auf die endständige funktionelle Gruppe" oder der Ausdruck "eine feste Phase ohne endständige Gruppe"
- 30

bedeutet beispielsweise für das Merrifield-Harz nach Formel 1 den Substituenten der Formel 2



wobei

 polymeres Trägermaterial bedeutet

und das polymere Trägermaterial Copolystyrol/1%Divinylbenzol ist.

10

Das Symbol



und damit der Ausdruck "stellvertretend für das polymere Trägermaterial sowie für alle Atome der Ankergruppe einer festen Phase, bis auf die endständige funktionelle Gruppe" oder der Ausdruck "eine feste Phase

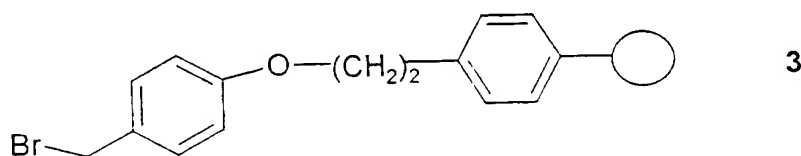
15

ohne endständige Gruppe" bedeutet beispielsweise für das

4-(Bromomethyl)phenoxyethyl Polystyren nach Formel 3 (Lit. Novabiochem

- The Combinatorial Chemistry Catalog, March 99, S. 8)

20



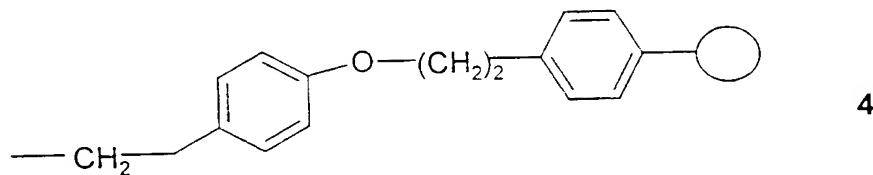
wobei

 polymeres Trägermaterial bedeutet

und das polymere Trägermaterial Copolystyrol/1%Divinylbenzol ist,

25

den Substituenten der Formel 4,



30

wobei



polymeres Trägermaterial bedeutet

und das polymere Trägermaterial Copolystyrol/1%Divinylbenzol ist.

- 5 Polymere Trägermaterialien der festen Phase werden insbesondere aus der Gruppe quervernetzte Polystyrole, quervernetzte Polyacrylamide oder andere Harze, natürliche Polymere oder Silicagele ausgewählt.

- 10 Zur Gruppe der quervernetzten Polystyrole, quervernetzten Polyacrylamide oder anderen Harze zählen Polyacrylamid, Polymethacrylamid, Polyhydroxyethylmethacrylat, Polyamid, Polystyrol, Polystyrol-Polyethylenglycol-Pfropfpolymere, (Meth)acrylat-Copolymere von z.B. (Meth)acrylsäure, (Meth)acrylsäureestern und/oder Itaconsäure, Crotonsäure, Maleinsäure oder Polyurethan-Schäume, Epoxydharze oder  
15 sonstige Copolymere.

- Zur Gruppe der natürlichen Polymere zählen Agarose, Cellulose, Alginat, Chitosan, Dextran, Levan, Xanthan, Collagen, X-Carrageenan, Agar, Pectin, Ramanian, Holzschnitzel, mikrokristalline Cellulose, Hexosamine  
oder Gelatine.

- 20 Zu der Gruppe der Silicagele gehören alle technisch hergestellten sowie die natürlichen Kiesel-Xerogeale (kurz Kieselgele), wie Kieselgur oder Kieselerde.

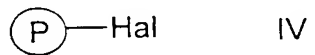
- Die Partikelgröße der festen Phase, basierend auf polymeren Trägermaterialien, wird bevorzugt im Bereich von 1  $\mu\text{m}$  bis 500  $\mu\text{m}$   
25 verwendet. Die Partikel können in ihrer Größenverteilung homogen oder heterogen sein, bevorzugt sind homogene Partikelgrößen.

- Vicinale Diolgruppen tragende feste Phasen können zum Teil käuflich erworben werden (Lit. Novabiochem - The Combinatorial Chemistry  
30 Catalog, March 99), sie können jedoch auch analog zu Leznoff, C.C. und



Wong, J.Y., Can. J. Chem. 1973, 51, 3756 nach dem folgenden Verfahren hergestellt werden, in dem man

(a) eine feste Phase der Formel IV



5

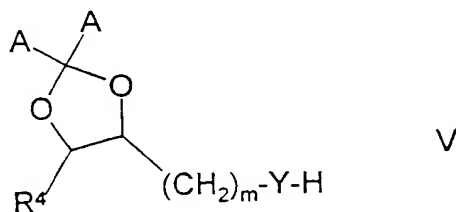
worin



eine feste Phase ohne endständige funktionelle Gruppe bedeutet,

10

und Hal Cl oder Br bedeutet mit einer Verbindung der Formel V



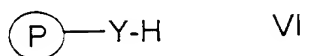
15

worin A, R<sup>4</sup>, Y und m eine der in Formel II angegebenen Bedeutungen haben

umsetzt oder

(b) eine feste Phase der Formel VI

20



worin

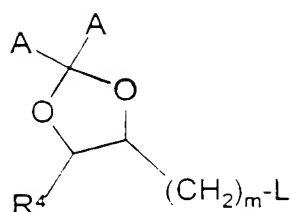


eine feste Phase ohne endständige funktionelle Gruppe bedeutet,

25

und Y eine in Formel II angegebene Bedeutung hat mit einer Verbindung der Formel VII

30



5

worin A, R<sup>4</sup> und m eine in Formel II angegebene Bedeutung haben und L Cl, Br oder eine freie reaktionsfähig funktionell abgewandelte OH-Gruppe bedeutet, umgesetzt.

10

15

20

Geeignete Verbindungen der Formel IV sind beispielsweise Merrifield resin (Chloromethylpolystyrene-divinylbenzene), Brominated PPOA resin, Brominated Wang resin, Bromo-(4-methoxyphenyl)methyl polystyrene, 4-(Bromomethyl)phenoxyethyl polystyrene, 4-(Bromomethyl)phenoxymethyl polystyrene (Wang Br), 4-Bromo polystyrene, 4-Methyltrityl chloride resin, 4-Methoxytrityl chloride resin, NovaSyn<sup>®</sup> TG bromo resin, NovaSyn<sup>®</sup> Dichlorotrityl alcohol TG resin, Bromoacetamidomethyl NovaGel<sup>™</sup>, (Bromomethyl)phenylacetamidomethyl NovaGel<sup>™</sup>, (4-Bromophenyl)-diisopropylsilyloxymethyl polystyrene oder 2-Bromo-1-ethoxyethane-1-oxy NovaSyn<sup>®</sup> (Lit. Novabiochem - The Combinatorial Chemistry Catalog, March 99, S. 7-15, 17, 56 und 58).

Eine besonders bevorzugte Verbindung der Formel V ist 2,2-Dimethyl-1,3-dioxolan-4-methanol.

25

Geeignete Phasen der Formel VI, wobei Y O bedeutet ist beispielsweise das Wang resin (Lit.: Novabiochem - The Combinatorial Chemistry Catalog, March 99, S. 30-42) oder Hydroxymethylpolystyrol.

30

Geeignete Phasen der Formel VI, wobei Y NH bedeutet sind beispielsweise N-(2-Amino-ethyl)aminomethyl polystyrene, Aminomethylated polystyrene, Amino-(4-methoxyphenyl)methyl

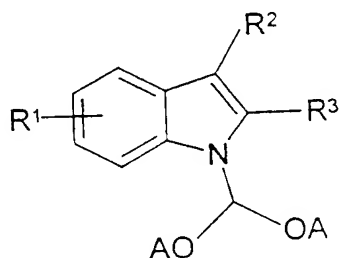
polystyrene, N-Benzylaminomethyl polystyrene, MBHA resin (4-Methylbenzhydramine resin), N-Methylaminomethyl polystyrene, NovaSyn® TG amino resin, Aminomethyl NovaGel™, NovaSyn® TGR resin, Rink Amid NovaGel™, 4-Sulfamylbenzoyl NovaSyn® TG resin, 4-Sulfamylbenzoyl NovaGel™, Amino PEGA resin oder Rink amide PEGA resin (Lit.: Novabiochem - The Combinatorial Chemistry Catalog, March 99, S. 1, 2, 18-20, 23 und 25-30).

Fmoc-geschützte Träger, beispielsweise Rink Amide resin, Sieber Amide resin oder Weinreb AM resin (Lit.: Novabiochem - The Combinatorial Chemistry Catalog, March 99, S. 21-24) sind ebenfalls geeignet, da durch Abspaltung der Fmoc-Schutzgruppe (Fluoren-9-ylmethoxycarbonyl = Fmoc) eine Aminogruppe freigesetzt wird.

Reaktionsfähig funktionell abgewandelte OH-Gruppen sind z.B. Tosylate oder Mesylate. Die OH-Gruppen werden in eine Abgangsgruppe umgewandelt, die eine nucleophile Substitution ermöglichen.

Dialkoxymethylgeschützte Indole der Formel I

20



25

worin R¹, R², R³ und A der in Anspruch 2 angegebenen Bedeutungen haben, werden vorzugsweise durch Reaktion der freien durch R¹, R² oder R³ substituierten Indole mit dem entsprechenden Orthoformiat hergestellt. Insbesondere geeignet ist die Reaktion mit Triethylorthoformiat, wobei diethoxymethylgeschützte Indole entstehen.

30

Die Einführung des Substituenten  $\text{SnBu}_3$  gelingt durch regioselektive Lithiierung in Position 2 des dialkoxymethylgeschützten Indol-Derivates, d.h.  $\text{R}^3 = \text{H}$  wird intermediär zu  $\text{R}^3 = \text{Li}$ , und anschließender Reaktion mit tri-n-Butylzinnchlorid.

5

Die Transacetalisierung, d.h. die Reaktion der dialkoxymethylgeschützten Indolderivate mit vicinalen Diolen tragenden festen Phasen erfolgt unter mild sauren Bedingungen, wobei die an fester Phase gebundenen Indol-Derivate ein cyclisches Acetal ausbilden.

10

Die Transacetalisierung erfolgt in der Regel in einem inerten Lösungsmittel, in Gegenwart einer katalytischen Menge einer Säure, beispielsweise p-Toluolsulfonsäure, Camphersulfonsäure, Chlorwasserstoffsäure oder auch in Gegenwart eines sauren Ionenaustauschers, insbesondere einer katalytischen Menge p-Toluolsulfonsäure.

15

Die Reaktionszeit liegt je nach den angewendeten Bedingungen zwischen einigen Minuten und mehreren Tagen, die Reaktionstemperatur zwischen etwa  $0^\circ$  und  $150^\circ\text{C}$ , normalerweise zwischen  $20^\circ$  und  $100^\circ\text{C}$ , bevorzugt zwischen  $20^\circ$  und  $40^\circ$ .

20

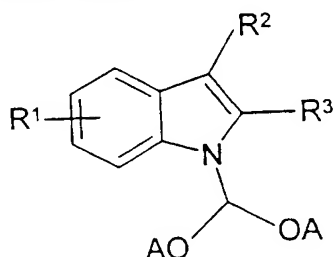
Als inerte Lösungsmittel eignen sich z.B. Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Toluol oder Xylol; chlorierte Kohlenwasserstoffe wie Trichlorethylen, 1,2-Dichlorethan, Tetrachlorkohlenstoff, Chloroform oder Dichlormethan; Ether wie Diethylether, Diisopropylether, Tetrahydrofuran (THF) oder 1,4-Dioxan; Ethylenglykoldimethylether (Diglyme); Ketone wie Aceton oder Butanon; Amide wie Acetamid, N-Methyl-pyrrolidon (NMP), Dimethylacetamid oder Dimethylformamid (DMF); Nitrile wie Acetonitril; Sulfoxide wie Dimethylsulfoxid (DMSO); Schwefelkohlenstoff; Nitroverbindungen wie Nitromethan oder Nitrobenzol oder Gemische der genannten Lösungsmittel.

30

1,4-Dioxan ist für die Transacetalisierung besonders geeignet.

Durch Transacetalisierung von dialkoxymethylgeschützten Indol-Derivaten der Formel I

5



I

10

worin

$R^1$  H, A, Hal, OA,  $CF_3$ ,  $OCF_3$ , CN,  $NA_2$  oder  $NO_2$ ,

$R^2$  H, A,  $-(CH_2)_o$ -Hal, OA,  $CF_3$ ,  $OCF_3$ , CN,  $NO_2$ , COOA oder  $NA_2$ ,

$R^3$  H, A,  $-(CH_2)_o$ -Hal, OA,  $CF_3$ ,  $OCF_3$ , CN,  $NA_2$ ,  $NO_2$  oder  $SnBu_3$ ,

A Alkyl mit 1 bis 6 C-Atomen,

15

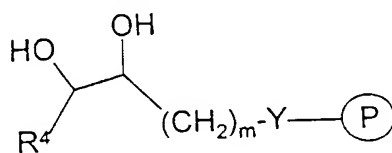
Bu Butyl,

o 0, 1, 2 oder 3

bedeutet, mit der Bedingung, daß mindestens ein Substituent  $R^1$ ,  $R^2$  oder  $R^3$  nicht gleich H ist,

mit einer vicinale Diolgruppen tragenden festen Phase der Formel II

20



II

worin

25



eine feste Phase ohne endständige funktionelle Gruppe bedeutet,

$R^4$  H oder A,

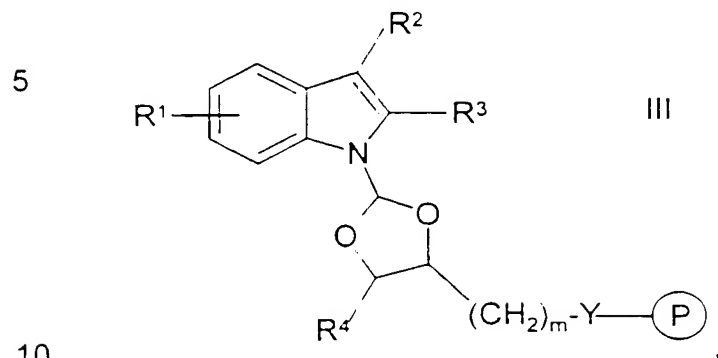
A Alkyl mit 1 bis 6 C-Atomen,

m 1, 2, 3 oder 4 und

30

Y O, S, NH oder NA bedeutet

entstehen zunächst die an die feste Phase gebundenen Indole der Formel III



worin



eine feste Phase ohne endständige funktionelle

Gruppe bedeutet,

- 15
- $R^1$  H, A, Hal, OA,  $CF_3$ ,  $OCF_3$ , CN,  $NA_2$  oder  $NO_2$ ,
- $R^2$  H, A,  $-(CH_2)_o$ -Hal, OA,  $CF_3$ ,  $OCF_3$ , CN,  $NO_2$ , COOA oder  $NA_2$ ,
- $R^3$  H, A,  $-(CH_2)_o$ -Hal, OA,  $CF_3$ ,  $OCF_3$ , CN,  $NA_2$ ,  $NO_2$  oder  $SnBu_3$ ,
- $R^4$  H oder A,
- A Alkyl mit 1 bis 6 C-Atomen,
- Bu Butyl,
- 20 n 0, 1 oder 2,
- m 1, 2, 3 oder 4,
- o 0, 1, 2 oder 3 und
- Y O, S, NH oder NA bedeutet,

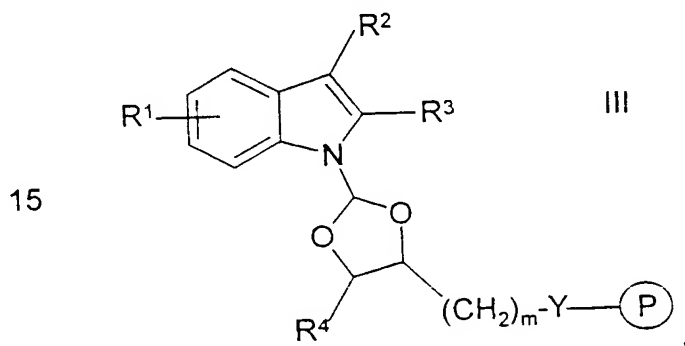
25 mit der Bedingung, daß mindestens ein Substituent  $R^1$ ,  $R^2$  oder  $R^3$  nicht gleich H ist, die durch die sich anschließende Synthesechemie weiter funktionalisiert werden.

Nach erfolgter Synthesechemie ändert sich das Substituentenmuster für die Verbindungen der Formel III der Art, daß zusätzlich

- 30  $R^2$   $-(CH_2)_n$ - $NH_2$ ,  $-(CH_2)_n$ -NHA,  $-(CH_2)_n$ - $NA_2$ , Het oder  $-(CH_2)_n$ -Het-Ar und

$R^3$  Ar, Het oder  $-(CH_2)_n$ -Het-Ar bedeuten kann, wobei  
 Ar unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch A, CN, OH, OA  
 oder Hal substituiertes Phenyl und  
 Het einen ein- oder zweikernigen gesättigten, ungesättigten oder  
 5 aromatischen Heterocyclus mit 1 bis 4 N-, O- und/oder S-Atomen,  
 der unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach durch Hal, A, OH,  
 OA,  $CF_3$ , CN, oder  $NO_2$  substituiert sein kann,  
 bedeuten.

10 Gegenstand der Erfindung sind ebenfalls die festphasengebundenen Indol-  
 Derivate der Formel III



worin

20  $\textcircled{P}$  eine feste Phase ohne endständige funktionelle  
 Gruppe bedeutet,

$R^1$  H, A, Hal, OA,  $CF_3$ ,  $OCF_3$ , CN,  $NA_2$  oder  $NO_2$ ,  
 $R^2$  H, A,  $-(CH_2)_o$ -Hal, OA,  $CF_3$ ,  $OCF_3$ , CN,  $NO_2$ , COOA,  $-(CH_2)_n$ - $NH_2$ , -  
 $(CH_2)_n$ -NHA,  $-(CH_2)_n$ - $NA_2$ , Het oder  $-(CH_2)_n$ -Het-Ar,  
 25  $R^3$  H, A,  $-(CH_2)_o$ -Hal, OA,  $CF_3$ ,  $OCF_3$ , CN,  $NA_2$ ,  $NO_2$ , Ar, Het,  $-(CH_2)_n$ -  
 Het-Ar oder  $SnBu_3$ ,  
 $R^4$  H oder A,  
 A Alkyl mit 1 bis 6 C-Atomen,  
 Ar unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch A, CN, OH, OA  
 30 oder Hal substituiertes Phenyl,

- Het einen ein- oder zweikernigen gesättigten, ungesättigten oder aromatischen Heterocyclus mit 1 bis 4 N-, O- und/oder S-Atomen, der unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach durch Hal. A, OH, OA, CF<sub>3</sub>, CN, oder NO<sub>2</sub> substituiert sein kann,
- 5 Bu Butyl,  
n 0, 1 oder 2,  
m 1, 2, 3 oder 4,  
o 0, 1, 2 oder 3 und  
Y O, S, NH oder NA bedeutet,
- 10 mit der Bedingung, daß mindestens ein Substituent R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> oder R<sup>3</sup> nicht gleich H ist.

Als analytische Nachweismethode der festphasengebundenen Indol-Derivate der Formel III bietet sich die IR-Spektroskopie an, sofern die

15 Substituenten R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> und/oder R<sup>4</sup> IR-aktiv sind und ein spezifisches Signal erzeugen.

Die Beladung der festen Phase liegt in der Regel zwischen 0,3 und 1,5 mmol/g, insbesondere zwischen 0,3 und 0,8 mmol/g.

- 20 Für die sich anschließende Synthesechemie sind alle Reaktionen geeignet, die auch schon für Synthesen in Lösung zur Funktionalisierung von Indol-Derivaten beschrieben und die dem Fachmann bekannt sind, wobei jedoch die Reaktionsbedingungen nicht zu einer Acetalspaltung und damit zu einer Abspaltung von der festen Phase führen dürfen. Insbesondere sind
- 25 Reaktionen geeignet, die die Indol-Edukte in 2- oder 3-Position funktionalisieren. Es sind beispielsweise nucleophile Substitutionen, insbesondere die Mannich-Reaktion, Oxidationen, Reduktionen, Pd-katalysierte Arylkupplungen beispielsweise nach Suzuki, Negishi oder die Stille-Kupplung, insbesondere die Stille-Kupplung, Iodonolyse eines



Stannans und anschließende Pd-katalysierte Kupplung nach Heck oder Sonogashira oder Pd-katalysierte Formylierungen geeignet.

5 Um bei der Mannich-Reaktion saure Bedingungen zu vermeiden, werden hier vorzugsweise die Verbindungen der Formel III mit  $R^2 = H$  mit einem Chloralkyldialkylamin vorzugsweise in DMF umgesetzt. Die erfindungsgemäßen festphasengebundenen Indol-Derivate sind jedoch ebenfalls unter den Reaktionsbedingungen Eisessig/Dichlormethan im Verhältnis 1:4 bis 4:1 für Mannich-Reaktionen stabil. Insbesondere ist ein  
10 Verhältnis von Eisessig/Dichlormethan von 1:4, 1:1 und 4:1 geeignet, ganz besonders bevorzugt wird Eisessig/Dichlormethan im Verhältnis 4:1 verwendet. In Eisessig/Dichlormethan (4:1) wird ebenfalls vorzugsweise eine Verbindung der Formel III mit  $R^3$  gleich H mit Formaldehyd und einem Arylpiperazin umgesetzt, wobei Aryl in Arylpiperazin ein unsubstituiertes  
15 oder ein ein- oder zweifach durch A, CN, OH, OA oder Hal substituiertes Phenyl, insbesondere ein unsubstituiertes oder ein- oder zweifach durch Hal substituiertes Phenyl, bedeuten kann.

Die Mannich-Reaktion ist ein Beispiel für die Synthesechemie an der 3-Position des Indolgerüsts, wobei diese nucleophile Substitution jedoch  
20 nicht auf die 3-Position des Indol-Gerüsts beschränkt wird.

Ein Beispiel für die Synthesechemie an der 2-Position des Indolgerüsts ist die Stille-Kupplung. Es werden hierbei die Verbindungen der Formel III mit  $R^3 = SnBu_3$  unter Palladiumkatalyse mit einem Arylbromid oder -iodid  
25 umgesetzt. Insbesondere ist die Katalysatorkombination von  $[Pd_2(dba)_3]/tert-Bu_3P/CsF$  geeignet (Lit.: Littke, A.F. and Fu, G.C. Angew. Chem. Int. Ed. 1999, 38, 2411;  $Pd_2(dba)_3$  = Tris-(dibenzylidenaceton)-dipalladium). Die Stille-Kupplung ist ebenfalls nicht auf die 2-Position des Indol-Gerüsts beschränkt.

Ein weiteres Beispiel für die Synthesechemie an der 2-Position des Indolgerüsts ist eine klassische nucleophile Substitution, bei der eine Verbindung der Formel III mit  $R^3 = -(CH_2)_o-Hal$ , wobei o und Hal eine bevorzugte oder besonders bevorzugte Bedeutung haben, mit einem sekundären Amin, insbesondere einem Arylpiperazin, umgesetzt wird, wobei Aryl in Arylpiperazin ein unsubstituiertes oder ein ein- oder zweifach durch A, CN, OH, OA oder Hal substituiertes Phenyl, insbesondere ein unsubstituiertes oder ein- oder zweifach durch Hal substituiertes Phenyl, bedeuten kann. Die Reaktion findet in einem inerten Lösungsmittel, insbesondere in DMF, statt. Die Reaktionszeit liegt je nach den angewendeten Bedingungen zwischen einigen Minuten und mehreren Tagen, die Reaktionstemperatur zwischen etwa 0° und 150°C, normalerweise zwischen 20° und 100°C, bevorzugt zwischen 20° und 40°.

Das erfindungsgemäße Verfahren eignet sich insbesondere zur Synthese von festphasengebundenen Indolderivaten der Formel III, in denen mindestens einer der genannten Reste eine der vorstehend angegebenen bevorzugten Bedeutungen hat. Einige bevorzugte Gruppen von festphasengebundenen Indol-Verbindungen können durch die folgenden Teilformeln IIIa bis IIIf ausgedrückt werden, die der Formel III entsprechen und worin die nicht näher bezeichneten Reste die bei der Formel III angegebene Bedeutung haben, worin jedoch

in IIIa	R <sup>1</sup>	H, CN oder NO <sub>2</sub> ,
	R <sup>2</sup>	H oder COOA,
	R <sup>3</sup>	H, $-(CH_2)_o-Hal$ oder SnBu <sub>3</sub> ,
	R <sup>4</sup>	H,
	m	1,
	o	1 und
	Y	O bedeutet

mit der Bedingung, daß mindestens ein Substituent  $R^1$ ,  $R^2$  oder  $R^3$  nicht gleich H ist;

- 5            in IIIb    $R^1$    H, CN oder  $\text{NO}_2$ ,  
                  $R^2$    H,  $-(\text{CH}_2)_o\text{-Hal}$ ,  $\text{COOA}$ ,  $-(\text{CH}_2)_n\text{-NA}_2$  oder  $-(\text{CH}_2)_n\text{-Het-Ar}$ ,  
                  $R^3$    H,  $\text{SnBu}_3$ , Ar oder  $-(\text{CH}_2)_n\text{-Het-Ar}$ ,  
                  $R^4$    H,  
                 m   1,  
                 n   1  
10           o   1 und  
                 Y   O bedeutet;

mit der Bedingung, daß mindestens ein Substituent  $R^1$ ,  $R^2$  oder  $R^3$  nicht gleich H ist;

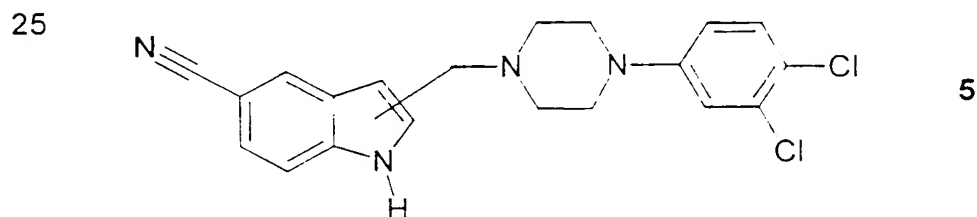
- 15           in IIIc    $R^1$    H oder CN,  
                  $R^2$     $\text{COOA}$ ,  $-(\text{CH}_2)_n\text{-NA}_2$  oder  $-(\text{CH}_2)_n\text{-Het-Ar}$ ,  
                  $R^3$    H oder Ar,  
                  $R^4$    H,  
                 m   1,  
20           n   1 und  
                 Y   O bedeutet;

- in IIId    $R^1$    CN,  
                  $R^2$    H,  
25            $R^3$     $-(\text{CH}_2)_n\text{-Het-Ar}$ ,  
                  $R^4$    H,  
                 m   1,  
                 n   1 und  
                 Y   O bedeutet;

in IIIe R<sup>1</sup> H oder CN,  
 R<sup>2</sup> COOA, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NA<sub>2</sub> oder Arylpiperazin-4-yl-methyl,  
 R<sup>3</sup> H oder Ar,  
 R<sup>4</sup> H,  
 5 m 1,  
 n 1,  
 Y O und  
 Aryl in Arylpiperazin-4-yl-methyl unsubstituiertes oder ein- oder  
 zweifach durch A, CN, OH, OA oder Hal substituiertes Phenyl  
 10 bedeutet;

in IIIf R<sup>1</sup> CN,  
 R<sup>2</sup> H,  
 R<sup>3</sup> Arylpiperazin-4-yl-methyl,  
 15 R<sup>4</sup> H,  
 m 1,  
 n 1,  
 Y O und  
 Aryl in Arylpiperazin-4-yl-methyl unsubstituiertes oder ein- oder  
 20 zweifach durch A, CN, OH, OA oder Hal substituiertes Phenyl  
 bedeutet.

Das erfindungsgemäße Verfahren eignet sich insbesondere zur Synthese  
 von 2- oder 3-substituierten D4 Rezeptorliganden der Formel 5

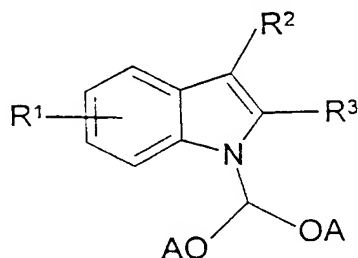


30

Die Abspaltung des funktionalisierten Indol-Derivats nach erfolgter  
 Synthesechemie an der festen Phase erfolgt durch saure Hydrolyse, wie es  
 für den Fachmann bekannt ist, oder durch säurekatalysierte  
 Umacetalisierung. Vorzugsweise wird das funktionalisierte Indol-Derivat mit  
 5 einer Mischung von 1,4-Dioxan und Salzsäure im Verhältnis 1:1 umgesetzt.  
 Eine nachträgliche Behandlung mit einer Base, vorzugsweise NaOH, setzt  
 das freie funktionalisierte Indol-Derivat frei. Die säurekatalysierte  
 Umacetalisierung findet vorzugsweise in Gegenwart eines Alkohols,  
 insbesondere Methanol oder Ethanol, und einer katalytischen Menge von  
 10 p-Toluolsulfonsäure, Camphersulfonsäure oder in Gegenwart eines sauren  
 Ionenaustauschers statt.

Gegenstand der Erfindung ist daher ebenfalls ein Verfahren zur  
 Herstellung von Indol-Derivaten an fester Phase, dadurch gekennzeichnet,  
 15 daß man

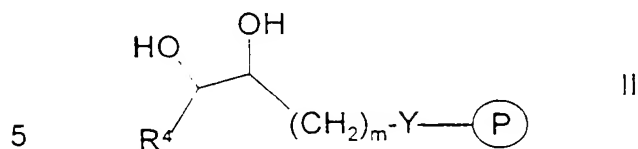
(1) dialkoxymethylgeschützte Indol-Derivate der Formel I



worin

- $R^1$  H, A, Hal, OA,  $CF_3$ ,  $OCF_3$ , CN,  $NA_2$  oder  $NO_2$ ,  
 $R^2$  H, A,  $-(CH_2)_o$ -Hal, OA,  $CF_3$ ,  $OCF_3$ , CN,  $NO_2$ , COOA oder  $NA_2$ ,  
 25  $R^3$  H, A,  $-(CH_2)_o$ -Hal, OA,  $CF_3$ ,  $OCF_3$ , CN,  $NA_2$ ,  $NO_2$  oder  $SnBu_3$ ,  
 A Alkyl mit 1 bis 6 C-Atomen,  
 Bu Butyl und  
 o 0, 1, 2 oder 3  
 bedeutet, mit der Bedingung, daß mindestens ein Substituent  $R^1$ ,  $R^2$  oder  
 30  $R^3$  nicht gleich H ist,

mit einer vicinale Diolgruppen tragenden festen Phase II



worin



eine feste Phase ohne endständige funktionelle  
Gruppe bedeutet,

- 10     $R^4$     H oder A,  
       A       Alkyl mit 1 bis 6 C-Atomen,  
       m       1, 2, 3 oder 4 und  
       Y       O, S, NH oder NA bedeutet,  
       umsetzt,

- 15    (b)       eine sich anschließende Synthesesequenz durchführt  
       und  
       (c)       das funktionalisierte Indol-Derivat durch saure Hydrolyse oder  
       säurekatalysierter Umacetalisierung "spurlos" von der festen Phase  
       abspaltet.

20

Somit steht ein effektives Verfahren zur Herstellung von funktionalisierten Indol-Derivaten an fester Phase zur Verfügung. Ein Vorteil dieses

25

Verfahrens ist, daß bereits durch  $R^1$  und/oder  $R^2$  und/oder  $R^3$  substituierte Indolderivate zur weiteren Funktionalisierung in einem Syntheseschritt an die feste Phase gebunden werden können, wobei die Substituenten  $R^1$ ,  $R^2$  und  $R^3$  auch sterisch anspruchsvoll und hydrolyseempfindlich sein können ( $R^3 = \text{SnBu}_3$ ). Insbesondere ist von Vorteil, daß durch  $R^1$  und/oder  $R^2$  substituierte Indole, wobei  $R^1$  und/oder  $R^2$  nicht gleich H ist, d.h. Indole, die in 3-Position nicht substituiert sind, an die feste Phase zur weiteren

30

Funktionalisierung gebunden werden können. Die festphasengebundenen Indol-Derivate sind weiterhin leicht und kostengünstig zugänglich.

5 Weiterhin finden sowohl die Anbindung als auch die Abspaltung unter mild sauren Bedingungen statt.

Auch ohne weitere Ausführungen wird davon ausgegangen, dass ein Fachmann die obige Beschreibung in weitestem Umfang nutzen kann. Die bevorzugten Ausführungsformen sind deswegen lediglich als  
10 beschreibende, keineswegs als in irgendeiner Weise limitierende Offenbarung aufzufassen.

Die vollständige Offenbarung aller vor- und nachstehend aufgeführten Anmeldungen und Veröffentlichungen sind durch Bezugnahme in diese  
15 Anmeldung eingeführt.

Alle vorstehenden und nachfolgenden Temperaturangaben werden in °C angegeben. In den nachfolgenden Beispielen bedeutet "übliche Aufarbeitung": Man gibt, falls erforderlich, Wasser hinzu, stellt, falls  
20 erforderlich, je nach Konstitution des Endprodukts auf pH-Werte zwischen 2 und 10 ein, extrahiert mit Ethylacetat oder Dichlormethan, trennt ab, trocknet die organische Phase über Natriumsulfat, dampft ein und reinigt durch Chromatographie an Kieselgel und/oder durch Kristallisation.

25 "Übliche Aufarbeitung" bedeutet bei Reaktionen an der festen Phase: Man filtriert das Harz, wäscht es abwechselnd mit Methanol und trocknet es bei vermindertem Druck, vorzugsweise bei 0.01 mbar, und Raumtemperatur.

Beispiel 1:*Synthese von diethoxymethylgeschützten Indolderivaten*

5 1 mmol 1H-Indol-5-carbonitril wird in 10 mmol Triethylorthoformiat bei einer Reaktionstemperatur von 160° 6 h erwärmt. Man erhält nach üblicher Aufarbeitung 1-Diethoxymethyl-1H-indol-5-carbonitril, EI-MS: 244 (M<sup>+</sup>).

Analog erhält man durch Umsetzung von Triethylorthoformiat mit 5-Nitro-1H-indol

10 1-Diethoxymethyl-5-nitro-1H-indol, EI-MS: 264 (M<sup>+</sup>);

mit 1H-Indol-3-carbonsäuremethylester

1-Diethoxymethyl-1H-indol-3-carbonsäuremethylester, EI-MS: 277 (M<sup>+</sup>);

15 mit 2-Chlormethyl-1H-indol-6-carbonitril

2-Chlormethyl-1-diethoxymethyl-1H-indol-6-carbonitril, EI-MS: 292 (M<sup>+</sup>, 35 Cl), 294 (M<sup>+</sup>, 37 Cl) und

mit 2-Chlormethyl-1H-indol-5-carbonitril

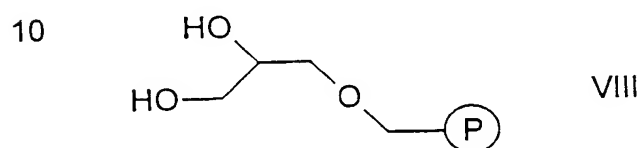
20 2-Chlormethyl-1-diethoxymethyl-1H-indol-5-carbonitril, EI-MS: 292 (M<sup>+</sup>, 35 Cl), 294 (M<sup>+</sup>, 37 Cl).

1 mmol 1-Diethoxymethyl-1H-indol-3-carbonsäuremethylester wird in 20 ml THF gelöst und 1,2 mmol einer n-Butyllithium-Lösung in n-Hexan (1,6M) bei -78° zugetropft. Man erwärmt auf 0° und rührt weitere 30 min. Zu dieser Lösung werden bei -78° 1,2 mmol Tributylzinnchlorid zugegeben. Nach einer Reaktionszeit von 30 min. wird auf Eis gegossen und wie üblich aufgearbeitet. Man erhält 1-Diethoxymethyl-2-tributylstannanyl-1H-indol-3-carbonsäuremethylester, EI-MS: 566 (M<sup>+</sup>).

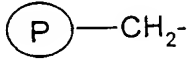


Beispiel 2:*Synthese der festen Phase*

5 Eine Suspension von 16 g Merrifield Resin (Substitutionsgrad 1.08 mmol/g) und 4,1 g Natrium in 120 ml 2,2-Dimethyl-1,3-dioxolan-4-methanol wird 20 h bei Raumtemperatur durchmischt und anschließend 24 h bei 80° gerührt. Nach saurer Hydrolyse in 1,4-Dioxan/HCl 1:1 und üblicher Aufarbeitung für Reaktionen an fester Phase erhält man das getrocknete Harz der Formel VIII.



worin

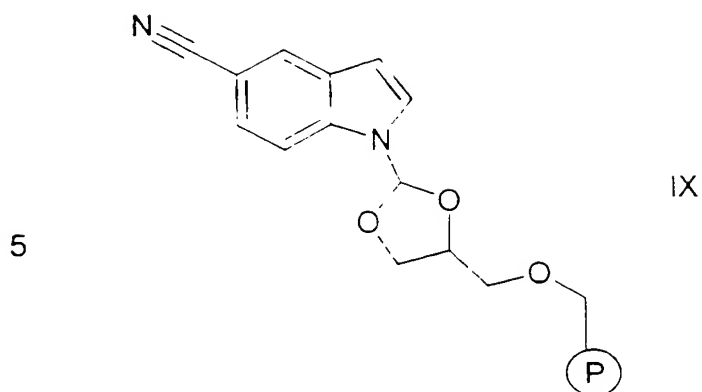
15  Merrifield Resin ohne die endständige funktionelle Gruppe bedeutet.

Beispiel 3:*Transacetalisierung*

20

Eine Suspension von 1 g der festen Phase der Formel VIII in 10 ml 1,4-Dioxan und 100 mg p-Toluolsulfonsäure werden mit 5 mmol 1-Diethoxymethyl-1H-indol-5-carbonitril 3 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach üblicher Aufarbeitung erhält man das festphasengebundene Indolderivat der Formel IX

25



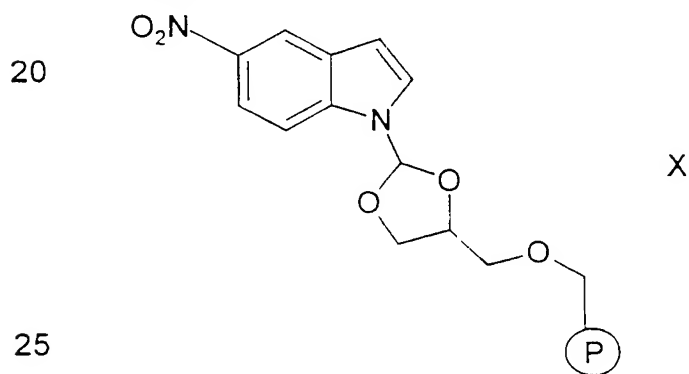
worin

10  $\text{(P)}-\text{CH}_2-$  Merrifield Resin ohne die endständige funktionelle Gruppe bedeutet.

FTIR-Spektroskopie:  $\nu = 2220 \text{ cm}^{-1}$  (CN).

15 Analog zu Beispiel 3 wird die feste Phase der Formel VIII

mit 1-Diethoxymethyl-5-nitro-1H-indol umgesetzt. Man erhält die Verbindung der Formel X



worin

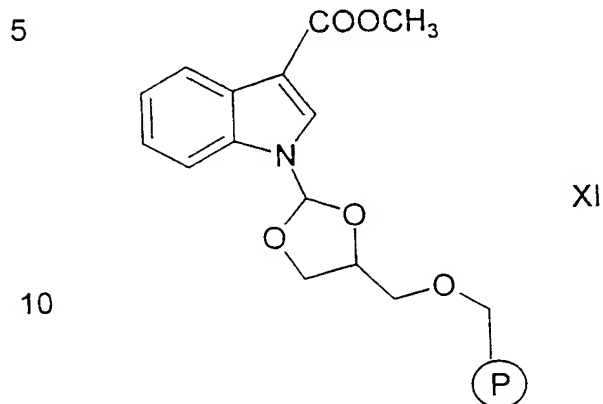
$\text{(P)}-\text{CH}_2-$  Merrifield Resin ohne die endständige funktionelle Gruppe bedeutet;

30

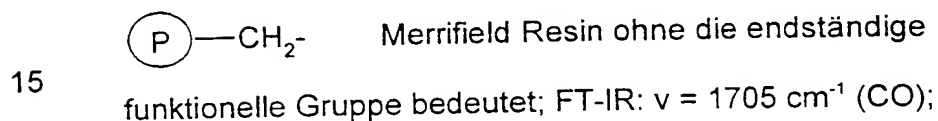
Analog zu Beispiel 3 wird die feste Phase der Formel VIII

mit 1-Diethoxymethyl-1H-indol-3-carbonsäuremethylester umgesetzt.

Man erhält die Verbindung der Formel XI

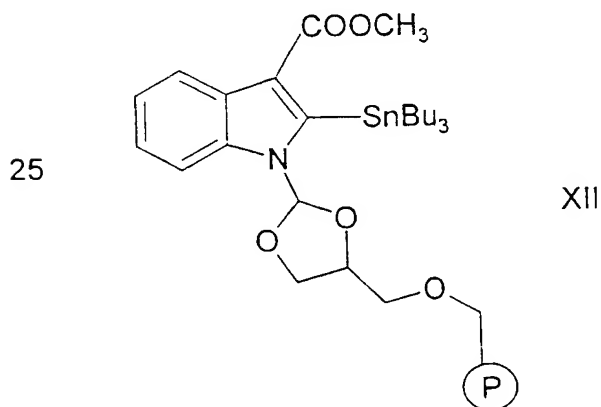


worin



Analog zu Beispiel 3 wird die feste Phase der Formel VIII

20 mit 1-Diethoxymethyl-2-tributylstannanyl-1H-indol-3-carbonsäuremethylester umgesetzt. Man erhält die Verbindung der Formel XII

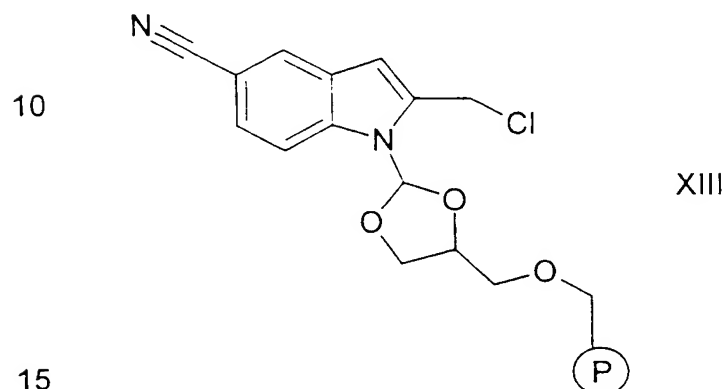


worin

$\text{P}-\text{CH}_2-$  Merrifield Resin ohne die endständige funktionelle Gruppe bedeutet; FT-IR:  $\nu = 1688 \text{ cm}^{-1}$  (CO);

5 Analog zu Beispiel 3 wird die feste Phase der Formel VIII

mit 2-Chlormethyl-1-diethoxymethyl-1H-indol-5-carbonitril umgesetzt.  
Man erhält die Verbindung der Formel XIII



worin

$\text{P}-\text{CH}_2-$  Merrifield Resin ohne die endständige funktionelle Gruppe bedeutet; FT-IR:  $\nu = 2220 \text{ cm}^{-1}$  (CN) und

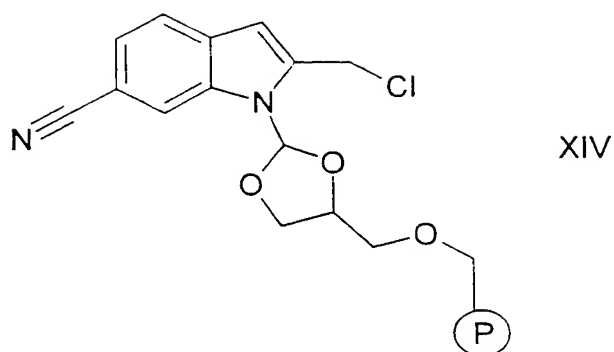
20

Analog zu Beispiel 3 wird die feste Phase der Formel VIII

mit 2-Chlormethyl-1-diethoxymethyl-1H-indol-6-carbonitril umgesetzt.  
Man erhält die Verbindung der Formel XIV

25

30



worin

10  $\text{(P)}-\text{CH}_2-$  Merrifield Resin ohne die endständige funktionelle Gruppe bedeutet; FT-IR:  $\nu = 2220 \text{ cm}^{-1}$  (CN).

#### Beispiel 4:

##### Abspaltung ohne Synthesechemie

15

Die in Beispiel 3 synthetisierte Verbindung der Formel IX wird in 10 ml 1,4-Dioxan/2N HCl (1:1) suspendiert und auf 40° erwärmt. Nach 3 h wird 2N NaOH bei Raumtemperatur bis zu einem pH = 10 zugetropft und weitere 30 min. gerührt und von der festen Phase abfiltriert. Man erhält reines Edukt 1H-Indol-5-carbonitril zurück. Die Beladung errechnet sich zu

20 0.72 mmol/g.

Analog zur Abspaltung von Beispiel 4 errechnet sich die Beladung der festphasengebundenen Verbindung der Formel X zu 0.76 mmol/g.

25

Analog zur Abspaltung von Beispiel 4 errechnet sich die Beladung der festphasengebundenen Verbindung der Formel XI zu 0.76 mmol/g.

30

Analog zur Abspaltung von Beispiel 4 errechnet sich die Beladung der festphasengebundenen Verbindung der Formel XII zu 0.42 mmol/g. Es erfolgt unter den Abspaltungsbedingungen nach Beispiel 4 eine

Destannylierung zum abgespaltenen Produkt 1H-Indol-3-carbonsäuremethylester.

Beispiel 5:

5     *Mannich-Reaktion*

Zu einer Suspension von 1 g der festphasengebundenen Verbindung der Formel IX in 10 ml DMF werden 10 Äquivalente Dimethylmethylenimmoniumchlorid bei Raumtemperatur zugegeben und 48 h gerührt. Nach  
10     üblicher Aufarbeitung wird analog zu Beispiel 4 von der festen Phase abgespalten. Man erhält 3-Dimethylaminomethyl-1H-indol-5-carbonitril mit einer Ausbeute von 99% und einer Reinheit von 98%, erhalten durch NMR-Analyse; EI-MS: 199 (M<sup>+</sup>).

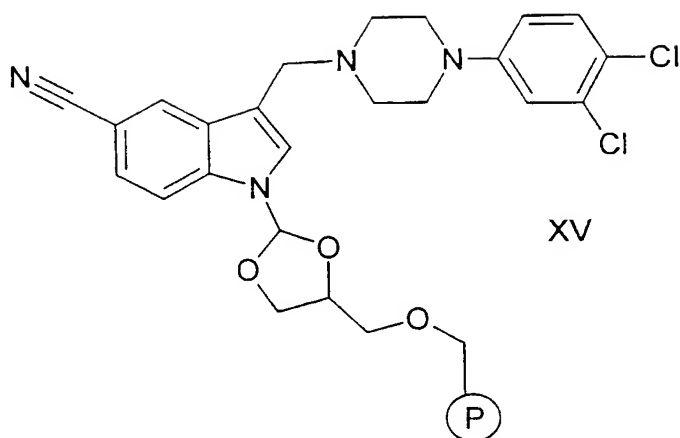
15     Beispiel 6:

*Mannich-Reaktion*

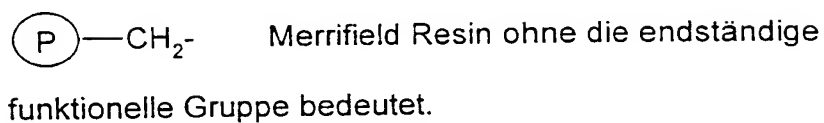
220 mg der festphasengebundenen Verbindung der Formel IX (hergestellt in Beispiel 3) werden in 5 ml Eisessig/Dichlormethan im Verhältnis 4:1  
20     suspendiert und mit 10 Äquivalenten 3,4-Dichlorphenylpiperazin und 0,6 ml Formaldehydlösung (37% in Wasser) versetzt. Es wird 64 h bei 40° gerührt. Nach üblicher Aufarbeitung erhält man das festphasengebundene funktionalisierte Indol-Derivat der Formel XV

25

30



10      worin



15 Nach üblicher Aufarbeitung wird analog zu Beispiel 4 von der festen Phase abgespalten. Man erhält 3-[4-(3,4-Dichlorphenyl)-piperazin-1-ylmethyl]-1H-indol-5-carbonitril.

Analog zu Beispiel 6 erhält man durch Umsetzung des Indol-Derivats der Formel IX

mit Phenylpiperazin und saurer Hydrolyse

3-(4-Phenylpiperazin-1-ylmethyl)-1H-indol-5-carbonitril;

mit 2-Chlorphenylpiperazin und saurer Hydrolyse

3-[4-(2-Chlorophenyl)-piperazin-1-ylmethyl]-1H-indol-5-carbonitril.

30

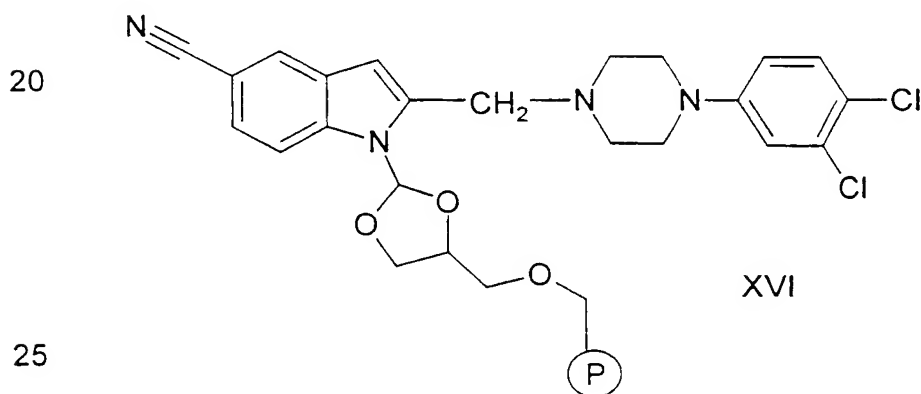
Beispiel 7:*Stille-Kupplung*

5 Zu einer Suspension von 150 mg der festphasengebundenen Verbindung der Formel XII in 10 ml 1,4-Dioxan werden 114 mg 4-Brombenzonitril sowie 9 mg  $\text{Pd}_2\text{dba}_3$ , 19 mg  $\text{tert-Bu}_3\text{P}$  und 45 mg CsF zugegeben und 48 h auf 100° erhitzt. Nach üblicher Aufarbeitung wird analog zu Beispiel 4 von der festen Phase abgespalten. Man erhält 2-(4-Cyano-phenyl)-1H-indol-3-carbonsäuremethylester mit einer Ausbeute von 66%.

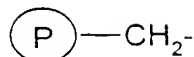
10

Beispiel 8:*Nucleophile Substitution*

15 160 mg des festphasengebundenen Indol-Derivats der Formel XIII werden in 5 ml DMF suspendiert und mit 10 Äquivalenten 3,4-Dichlorphenylpiperazin versetzt. Es wird 48 h bei 40° gerührt. Man erhält nach üblicher Aufarbeitung das funktionalisierte Derivat der Formel XVI



worin



Merrifield Resin ohne die endständige

funktionelle Gruppe bedeutet.

30



Nach üblicher Aufarbeitung wird analog zu Beispiel 4 von der festen Phase abgespalten. Man erhält 2-[4-(3,4-Dichlorphenyl)-piperazin-1-ylmethyl]-1H-indol-5-carbonitril. Die Beladung der festen Phase der Formel XIII berechnet sich zu 0,33 mmol/g für das Reaktionsprodukt.

5

Analog zu Beispiel 8 wird das festphasengebundene Indol-Derivat der Formel XIII

mit Phenylpiperazin umgesetzt und erhält nach saurer Hydrolyse 2-(4-Phenylpiperazin-1-ylmethyl)-1H-indol-5-carbonitril;

10

mit 2-Chlorphenylpiperazin umgesetzt und erhält nach saurer Hydrolyse 2-[4-(2-Chlorphenyl)-piperazin-1-ylmethyl]-1-H-indol-5-carbonitril.

15

Analog zu Beispiel 8 wird das festphasengebundene Indol-Derivat der Formel XIV

mit 3,4-Dichlorphenylpiperazin umgesetzt und erhält nach saurer Hydrolyse 2-[4-(3,4-Dichlorphenyl)-piperazin-1-ylmethyl]-1H-indol-6-carbonitril. Die Beladung der festen Phase der Formel XIV berechnet sich zu 0,33 mmol/g für das Reaktionsprodukt.

20

Analog zu Beispiel 8 wird das festphasengebundene Indol-Derivat der Formel XIV

mit Phenylpiperazin umgesetzt und erhält nach saurer Hydrolyse 2-(4-Phenylpiperazin-1-ylmethyl)-1H-indol-6-carbonitril;

25

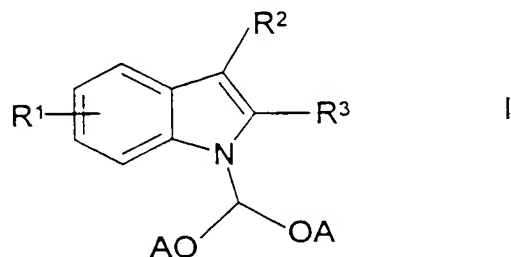
mit 2-Chlorphenylpiperazin umgesetzt und erhält nach saurer Hydrolyse 2-[4-(2-Chlorphenyl)-piperazin-1-ylmethyl]-1-H-indol-6-carbonitril.

30

### Patentansprüche

1. Verfahren zur Herstellung von Indol-Derivaten an fester Phase, wobei die Anbindung an die feste Phase am Indol-Stickstoff durch Transacetalisierung von dialkoxymethylgeschützten Indolen mit einer festen Phase erfolgt, die vicinale Diolgruppen trägt und nach Synthesechemie an der festen Phase, das funktionalisierte Indol-Derivat "spurlos" von der festen Phase gespalten wird.

2. Verfahren nach Anspruch 1, wobei die Anbindung an die vicinale Diolgruppen tragende feste Phase durch Transacetalisierung von dialkoxymethylgeschützten Indolen der Formel I



worin

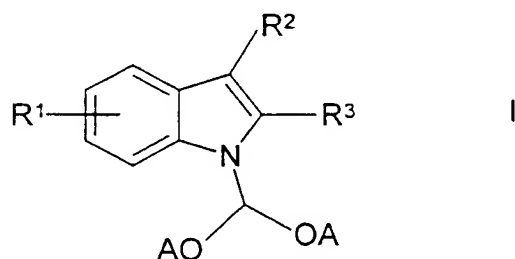
R<sup>1</sup> H, A, Hal, OA, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, CN, NA<sub>2</sub> oder NO<sub>2</sub>,  
 R<sup>2</sup> H, A, -(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>-Hal, OA, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, CN, NO<sub>2</sub>, COOA oder NA<sub>2</sub>,  
 R<sup>3</sup> H, A, -(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>-Hal, OA, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, CN, NA<sub>2</sub>, NO<sub>2</sub> oder SnBu<sub>3</sub>,  
 A Alkyl mit 1 bis 6 C-Atomen,  
 Bu Butyl und  
 o 0, 1, 2 oder 3  
 bedeutet, mit der Bedingung, daß mindestens ein Substituent R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> oder R<sup>3</sup> nicht gleich H ist, erfolgt.

3. Verfahren nach Ansprüchen 1 und 2, wobei die Synthesechemie aus der Gruppe nucleophile Substitution, Mannich-Reaktion oder Stille-Kupplung ausgewählt wird.

4. Verfahren nach Ansprüchen 1 bis 3, wobei das polymere Trägermaterial der festen Phase aus der Gruppe quervernetzte Polystyrole, quervernetzte Polyacrylamide oder andere Harze, natürliche Polymere oder Silicagele ausgewählt wird.

5. Verfahren zur Herstellung von Indol-Derivaten an fester Phase, dadurch gekennzeichnet, daß man

(1) dialkoxymethylgeschützte Indol-Derivate der Formel I



15 worin

R<sup>1</sup> H, A, Hal, OA, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, CN, NA<sub>2</sub> oder NO<sub>2</sub>,

R<sup>2</sup> H, A, -(CH<sub>2</sub>)<sub>o</sub>-Hal, OA, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, CN, NO<sub>2</sub>, COOA oder NA<sub>2</sub>,

R<sup>3</sup> H, A, -(CH<sub>2</sub>)<sub>o</sub>-Hal, OA, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, CN, NA<sub>2</sub>, NO<sub>2</sub> oder SnBu<sub>3</sub>,

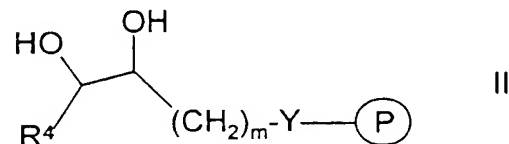
A Alkyl mit 1 bis 6 C-Atomen,

Bu Butyl und

o 0, 1, 2 oder 3

bedeutet, mit der Bedingung, daß mindestens ein Substituent R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> oder R<sup>3</sup> nicht gleich H ist,

25 mit einer vicinale Diolgruppen tragenden festen Phase II



30 worin

(P) eine feste Phase ohne endständige funktionelle Gruppe bedeutet,

R<sup>4</sup> H oder A,

A Alkyl mit 1 bis 6 C-Atomen,

m 1, 2, 3 oder 4 und

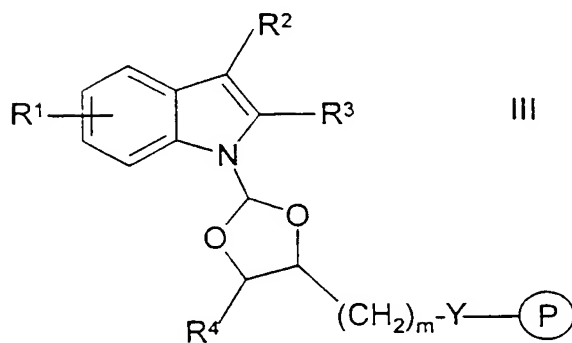
Y O, S, NH oder NA bedeutet,

umsetzt,

(b) eine sich anschließende Synthesechemie durchführt und

(c) das funktionalisierte Indol-Derivat durch saure Hydrolyse oder säurekatalysierte Umacetalisierung "spurlos" von der festen Phase abspaltet.

6. Verbindungen der Formel III



worin

(P) eine feste Phase ohne endständige funktionelle Gruppe bedeutet,

R<sup>1</sup> H, A, Hal, OA, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, CN, NA<sub>2</sub> oder NO<sub>2</sub>,

R<sup>2</sup> H, A, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-Hal, OA, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, CN, NO<sub>2</sub>, COOA, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NH<sub>2</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NHA, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NA<sub>2</sub>, Het oder -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-Het-Ar,

- $R^3$  H, A,  $-(CH_2)_o$ -Hal, OA,  $CF_3$ ,  $OCF_3$ , CN,  $NA_2$ ,  $NO_2$ , Ar, Het,  $-(CH_2)_n$ -  
Het-Ar oder  $SnBu_3$ ,
- $R^4$  H oder A,
- A Alkyl mit 1 bis 6 C-Atomen,
- 5 Ar unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch A, CN, OH, OA  
oder Hal substituiertes Phenyl,
- Het einen ein- oder zweikernigen gesättigten, ungesättigten oder  
aromatischen Heterocyclus mit 1 bis 4 N-, O- und/oder S-Atomen,  
der unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach durch Hal, A, OH,  
10 OA,  $CF_3$ , CN, oder  $NO_2$  substituiert sein kann,
- Bu Butyl,
- n 0, 1 oder 2,
- m 1, 2, 3 oder 4,
- o 0, 1, 2 oder 3 und
- 15 Y O, S, NH oder NA bedeutet,  
mit der Bedingung, daß mindestens ein Substituent  $R^1$ ,  $R^2$  oder  $R^3$  nicht  
gleich H ist.

20

25

30

